

610.5  
A202

# ACTA PÆDIATRICA

---

REDACTORES:

IN DANIA: C. E. BLOCH, KÖBENHAVN, S. MONRAD,  
KÖBENHAVN. IN FENNIA: ELIS LÖVEGREN, HEL-  
SINGFORS, ARVO YLPPÖ, HELSINGFORS. IN HOL-  
LANDIA: E. GORTER, LEIDEN, J. HAVERSCHMIDT,  
UTRECHT, CORNELIA DE LANGE, AMSTERDAM. IN  
NORVEGIA: TH. FRÓLICH, OSLO, CARL LOOFT,  
BERGEN. IN SUECIA: I. JUNDELL, STOCKHOLM,  
A. LICHTENSTEIN, STOCKHOLM, WILH.  
WERNSTEDT, STOCKHOLM.

EDITOR: I. JUNDELL, STOCKHOLM

Vol. XII. Fasc. 1

30:IX. 1931

---

*Almqvist & Wiksells Boktryckeri-Aktiebolag*  
UPPSALA 1931

# ACTA PÆDIATRICA

EDITOR PROFESSOR I. JUNDELL

23 ARTILLERIGATAN, STOCKHOLM

---

The 'ACTA PÆDIATRICA' contain articles relating to pediatrics. These articles are published in English, French or German, according to the wishes of the author. Each number consists of about 6 printed sheets, 4 numbers forming a volume. The numbers will be issued as soon as the articles sent in can be printed. The 'Acta' is open to articles from foreign authors in all countries, if sufficient space can be found for them. Manuscripts are to be sent direct to the Editor, to whom also enquiries about the exchanging of papers are to be directed. The subscription should be forwarded to the Editor. Each volume costs 20 Swedish crowns or 25 shillings or 5 dollars.

ACTA PÆDIATRICA enthalten Arbeiten aus dem Gebiete der Kinderheilkunde. Die Arbeiten werden, je nach eigener Wahl des Verfassers, in deutscher, französischer oder englischer Sprache veröffentlicht. Jedes Heft enthält cirka 6 Druckbogen; 4 Hefte bilden einen Band. Die Hefte erscheinen, je nachdem die in dieselben aufzunehmenden Aufsätze druckfertig vorliegen. Die Acta nehmen nach Möglichkeit auch Arbeiten ausländischer Verfasser aller Nationen auf. Manuskripte nimmt der Herausgeber entgegen, desgleichen Wünsche betreffs Austausch von Zeitschriften. Abonnementanmeldung bei dem Herausgeber. Preis pro Band 20 schwedische Kronen.

Les ACTA PÆDIATRICA contiennent des ouvrages du domaine de la pédiatrie. Les études sont publiées en français, anglais ou allemand au choix de l'auteur. Chaque fascicule contient env. 6 feuilles in -8°; 4 fascicules forment un volume. Les fascicules paraissent au fur et à mesure que les articles y destinés sont imprimés. Les Acta reproduisent, dans la mesure du possible, les articles d'auteurs étrangers de tous les pays. Les manuscrits doivent être expédiés à l'éditeur, à qui les demandes relativement à l'échange de journaux devront également être adressées. Abonnement chez l'éditeur. Prix par volume Cr. Suéd. 20.

# ACTA PÆDIATRICA







Medical  
Library  
2-19-47  
57953

V. 12, 1  
AUS DER KINDERKLINIK DES KAROLINISCHEN INSTITUTS IM ALL-  
GEMEINEN KINDERHEIME (ALLMÄNNA BARNHUSET) ZU STOCKHOLM.  
CHEF: PROFESSOR I. JUNDELL.

## Die klinische Bedeutung der Craniotabes.<sup>1</sup>

Von

I. JUNDELL.

Die Erweichung des Hinterkopfes bei Säuglingen und etwas älteren Kindern, die Craniotabes, wurde zuerst im Jahre 1843 von C. L. ELSÄSSER als ein oft vorkommendes, wichtiges Krankheitssymptom beschrieben. Schon ein Paar Jahr früher hatte er zusammen mit seinem Bruder, der auch praktischer Arzt war, einen Fall von Schädelweichheit beschrieben, welcher Fall aber damals von ihnen als eine Missbildung aufgefasst wurde. Es handelte sich um einen Fall, der zum Tode verlief und wo die Verfasser anatomische Präparate vom Hirnschädel studiert und dabei abnorme Lücken im Schädel beobachtet hatten. Diese Lücken wurden von ihnen als eine congenitale Hemmung der Knochenbildung gedeutet. Dieser Fall veranlasste C. L. ELSÄSSER dann, sich mit systematischer Palpation der Schädel seiner kleinen Patienten zu beschäftigen. Er fand dabei, dass man bei Säuglingen sehr oft postnatal entstandene, auf Krankheit beruhende Schädelweichungen findet, was bisher der Aufmerksamkeit entgangen war. ELSÄSSER hebt selbst hervor, dass schon zu dieser Zeit in der Literatur Angaben vorlagen über das Vorhandensein von Schädelweichheiten bei Neugeborenen oder Säuglingen, dass aber in

<sup>1</sup> Untersuchung in Anschluss an eine Arbeit von I. JUNDELL und J. BILLING, welche später veröffentlicht werden wird.

Vorläufige Mitteilung am Zweiten Internationalen Kongress für Kinderheilkunde Stockholm, August 1930, ausführliche Mitteilung in der schwedischen Gesellschaft der Ärzte 10. März 1931.

den vereinzelnten Fällen, wo dies beschrieben worden war, die Weichheiten immer als congenitale Missbildungen aufgefasst worden waren.

In der im Jahre 1643 publizierten Arbeit mit dem Titel »Der weiche Hinterkopf« weist ELSÄSSER nach, dass man, besonders bei Kindern im zweiten Lebensquartal, oft durch Krankheit verursachte, postnatal entstandene Erweichungen im Schädel findet, welche Erweichungen vor allem in den die Lambdoideasutur umgebenden Knochenpartien lokalisiert sind. Näher bezüglich der Zeit für das Auftreten dieser Weichheiten sagt ELSÄSSER:

»1) Sie können schon im ersten Trimester und vielleicht bald nach der Geburt entstehen.

2) In der Regel bilden sie sich erst im zweiten Trimester aus».

Dagegen sind diese Weichheiten laut ELSÄSSER, und dies ist genau zu bemerken, nicht angeboren. Es handelt sich also hier nicht um eine congenitale Krankheit, unter allen Umständen nicht um ein congenitales Krankheitssymptom, auch nicht um eine angeborene Missbildung der Schädelknochen, sondern um eine postnatal erworbene Veränderung. Die Weichheiten — »Der weiche Hinterkopf« oder »die Craniotabes infantum« — bleiben während längerer oder kürzerer Zeit des ersten Lebensjahres bestehen; man kann sie auch noch im ersten Teil des zweiten, sogar im Anfang des dritten Lebensjahres finden. In der Regel tritt indes Heilung im Verlaufe des ersten Jahres oder, näher ausgedrückt, zwischen dem 8.—13. Lebensmonat ein.

Wenn Craniotabes auch ein postnatales, ein erworbenes Krankheitssymptom ist, so liegt diesem Symptom doch nach ELSÄSSER eine konstitutionelle Anomalie, eine Dyskrasie, zu Grunde. ELSÄSSER fand bei der Mehrzahl der Kinder mit Craniotabes einen oder mehrere Fehler: sie waren oft von der Geburt an schwach und entwickelten sich oft schlecht; sie hatten schlaaffe Weichteile, waren blass, schwitzten viel, schliefen schlecht und waren weinerig und unruhig; sie waren auch psychisch weniger entwickelt als gesunde Kinder und hatten

im Allgemeinen eine geringere Widerstandskraft gegen Krankheiten. Die genannten Erscheinungen, die ELSÄSSER als Zeichen einer angeborenen minderwertigen Konstitution auffasste, gingen indessen nicht immer der Craniotabes voran. Die Craniotabes kann nämlich nach ELSÄSSER auch Kinder befallen, welche in den ersten Lebensmonaten alle Zeichen der Gesundheit dargeboten haben. In solchen Fällen pflegen laut ELSÄSSER äussere Schädlichkeiten (schlechte hygienische Verhältnisse, zufällige andere Krankheiten, besonders zufällige andere Organerkrankungen usw.) das Hervortreten der Craniotabes zu bedingen.

Nach einer Zusammenfassung aller allgemeinen Symptome und aller anderen Organsymptome, besonders der anderen Skelettsymptome, die man bei Kindern mit Craniotabes findet, kommt ELSÄSSER zu der Folgerung, dass die Craniotabes eine Teilerscheinung derjenigen Dyskrasie ist, die sonst als Rachitis bezeichnet wird. Die Craniotabes ist nach ELSÄSSER die *Rachitis des Säuglingsalters*. Er meint ausserdem, dass es der eigene Druck des Gehirns gegen den Hinterkopf ist, welcher bei der Horizontallage und bei bestehender rachitischer Dyskrasie die Erweichung vorher fester Knochenplatten hervorruft.

Eigentümlich ist, dass GLISSON, als er im Jahre 1665 die berühmten Untersuchungen über die Rachitis vorlegte, das Symptom Erweichung des Gehirnschädels gar nicht erwähnt. Die Beschreibung GLISSON's von der Rachitis ist ja sonst so vollständig, dass man bis in unsere Tage in klinischer Hinsicht kaum was hinzufügen gehabt hat. ELSÄSSER ist also der Entdecker der Craniotabes und der Vater von der Auffassung von der rachitischen Natur dieses Phenomens. Die Schilderung ELSÄSSER's von diesem Symptom, welche Schilderung auf Grund von 31 von ihm beobachteten Fällen ausgeführt ist, ist sehr gut und interessant. Eine wichtige Erweiterung von der Bedeutung des Phänomens macht ELSÄSSER durch seine Behauptung, dass dasselbe sekundär, also als Folgeerscheinung, eine Reihe andere, ernste, oft zum Tode führende Zustände mitbringt. Es sind dies Zustände, welche wir gegen-

wärtig unter die Bezeichnung Spasmophilie zusammenfassen. Als Folge der Erweichungen des Hinterkopfes werden laut ELSÄSSER gewisse Gehirnzentren einem schädlichen Druck ausgesetzt, und dieser Druck löst oft gewisse, jetzt zur Spasmophilie gerechnete Krämpfe aus (beispielsweise allgemeine Konvulsionen, Stimmritzenkrämpfe und andere Atemkrämpfe).

Die Darstellung ELSÄSSER's gewann bald lebhaften Anschluss, nicht am wenigsten dadurch, dass VIRCHOW, wenigstens anfänglich, in allem Wesentlichen ihr seine Unterstützung gab. Nach einiger Zeit trat aber eine scharfe Opposition gegen die Craniotabeslehre ELSÄSSER's hervor. Der Angriff kam von FRIEDLEBEN, der im Jahre 1860 über 341 Kinder berichtete, die er bei deren Geburt und dann weiter während ihres ganzen ersten Lebensjahres beobachtet hatte (Detailangaben über die Entwicklung und Krankheiten der Kinder sind doch nur für 26 Fälle verzeichnet). FRIEDLEBEN gelangt zu dem Ergebnis, dass so gut wie alle Säuglinge während längerer oder kürzerer Zeit mehr weniger intensive und mehr weniger ausgedehnte Weichheiten im hinteren Teil des Schädeldaches zeigen. Eventuell können solche Weichheiten schon bei Neugeborenen nachgewiesen werden. Laut FRIEDLEBEN sind diese Weichheiten durch den Druck der Unterlage auf die genannte Schädelpartie bei der Horizontallage bedingt; dieser Druck hemmt die vollkommene Knochenbildung, d. h. er verringert die Knochendeposition durch Herabsetzung der Zahl und der Dimensionen der Knochenbälkchen. Irgendwelche klinische Bedeutung hat indessen diese Beschränkung der normalen Knochenbildung und die daraus resultierende Erweichung nach der Meinung FRIEDLEBENS gar nicht.

Einige Verfasser schlossen sich der Auffassung FRIEDLEBEN's an; die meisten blieben aber bei der Meinung ELSÄSSER's, laut welcher Craniotabes ein krankhaftes und speziell ein rachitisches Phänomen ist.

Vor ELSÄSSER wurde die Rachitis als eine Krankheit aufgefasst, welche erst zu der Zeit in Erscheinung tritt, als die Kinder anfangen zu kriechen oder zu gehen. Nachdem ELSÄSSER gezeigt hatte, dass die Craniotabes sich in der Regel

im zweiten Lebensviertel entwickelt und zuweilen schon früher hervortritt, fing man an die Frage mehr eingehend zu diskutieren, wie früh die Rachitis überhaupt anfangen könne. Es dauerte nicht lange, bis es ausgesprochen wurde, dass die Rachitis selbst oder die Anlage für dieselbe oft angeboren ist. RITTER VON RITTERSHAIN ist der erste, welcher im Jahre 1863 diese These ausspricht, eine These, die indessen erst von späteren Verfassern zur eingehenden Diskussion aufgenommen wird. Denn noch lange gilt der Streit vor allem die Frage, ob die Auffassung ELSÄSSER's oder diejenige FRIEDLÄNDER's von der klinischen Bedeutung der Craniotabes richtig sei.

Erst mit der von BOHN im Jahre 1885 publizierten Arbeit scheint der Streit definitiv zu Gunsten der ELSÄSSER'schen Auffassung zu neigen. BOHN erklärt nach einer formel scharfen, sachlich doch schwachen Kritik der Kasuistik FRIEDLEBENS, dass die Craniotabes in der Regel ein erworbenes rachitisches Symptom ist. BOHN erweitert indessen unsere Kenntnisse in einer wichtigen Hinsicht. Er hebt hervor, dass es bei Säuglingen zwei Formen von Schädelweichheit gibt, nämlich teils eine angeborene Weichheit, die nicht rachitisch ist, teils eine öfter vorkommende Weichheit, die ELSÄSSER'sche, welche erworben und von rachitischer Natur ist. Die ELSÄSSER'sche Craniotabes beginnt, wie ELSÄSSER angegeben hat, oft am Ende des ersten Lebensviertels und ist vor allem im zweiten Lebensviertel vorhanden; sie ist durch Rachitis bedingt. Aber abgesehen von dieser erworbenen, ELSÄSSER'schen, rachitischen Craniotabes gibt es eine andere, schon bei der Geburt vorhandene, also prenatal ausgebildete Weichheit, die nichts mit Rachitis zu tun hat. Diese letztere Form von Craniotabes ist ein Ausdruck für denselben Mangel an Ossifikationskraft, welcher dazu führt, dass Suturen und Fontanellen bei der Geburt mehr weit und offen sind und dass die Fontanellen- und Suturenränder bei der Geburt auch weicher sind als zwei Monate später. Die angeborene Craniotabes verschwindet mehr weniger schnell binnen des Verlaufes der zwei ersten Lebensmonate. Erst zu dem Zeitpunkte, wo diese angeborene Craniotabes verheilt ist, treten die neuen Verhält-

nisse auf, welche zu der *ELSÄSSER'schen*, rachitischen *Cranio-tabes* führen. Wir haben es also mit zwei verschiedenen Erscheinungen zu tun: 1) Mit einer congenitalen, klinisch bedeutungslosen Weichheit, welche verheilt ist, wenn das Kind das Alter von zirka zwei Monaten erreicht hat, und welche ein Ausdruck für eine Entwicklungshemmung ist, und 2) mit einer anderen Weichheit, der *ELSÄSSER'schen* *Craniotabes*, welche oft am Ende des ersten Lebensviertels beginnt, welche vor allem im zweiten Lebensviertel vorhanden ist und welche ein rachitisches Symptom darstellt.

Die meisten und die hervorragendsten Kinderärzte stellen sich nun auf diesen *BOHN'schen* dualistischen Standpunkt, welcher auch die Auffassung einschliesst, dass die Krankheit Rachitis immer postnatal entstanden, erworben ist.

Ungefähr gleichzeitig mit den Untersuchungen *BOHN's* veröffentlicht indessen *KASSOWITZ* in Wien (in den Jahren 1880, 1881, 1886) eine Reihe eingehende Arbeiten, welche unter anderem in die Behauptung resultieren, dass alle Schädelweichheiten eine einheitliche Genese haben; dass sie immer von rachitischer Natur sind und dass sie, sowie die Rachitis überhaupt, oft angeboren sind. *KASSOWITZ* gewinnt viele Anhänger, deren Auffassung nur hinsichtlich der Frage wechselt, wie gross der Perzent von allen Rachitisfällen congenitaler Natur ist und in welchem Perzent aller Neugeborenen Zeichen von Rachitis nachgewiesen werden können. In diesen Hinsichten geben die Anhänger *KASSOWITZ's* wechselnde, aber immer hohe Ziffern an, Ziffern bis zu 50—80 % oder mehr. *KASSOWITZ* bzw. seine Anhänger stellen die Diagnose Rachitis bei Neugeborenen auf Grund klinischer, pathologisch-anatomischer und histologischer Untersuchungen. Laut ihrer Erklärung zeigen Kinder, welche mit Schädelweichheiten geboren werden, schon bei der Geburt oft auch andere rachitische Veränderungen: Rosenkranz, Epiphysanschwellungen, Deformitäten des Thorax oder der Extremitäten. Einige Verfasser der *Kassowitzgruppe* behaupten auch, bei fortlaufenden Untersuchungen von Säuglingen beobachtet zu haben, dass congenitale Schädelweichheiten Wochen und Monate hindurch



bestehen können, um später an Ausbreitung zuzunehmen und in allen Hinsichten die Charaktere der typischen **ELSÄSSER'**-schen Craniotabas anzunehmen und sich mit anderen rachitischen Skelettveränderungen zu kombinieren. Zu dem Gesagten fügen **KASSOWITZ** und seine Anhänger noch folgendes hinzu als Beweis für die rachitische Natur der congenitalen Schädelweichheiten. Sie behaupten, dass die Schädelweichheiten der Neugeborenen öfter nachgewiesen werden können im Winter, wo die sonstige Rachitis auch gewöhnlicher ist, als im Sommer, wo die sonstige Rachitis auch weniger frequent ist; und weiter, dass die congenitalen Schädelweichheiten öfter bei den Kindern der Stadtbevölkerung vorkommen als bei denjenigen der Landbevölkerung, genau sowie die sonstige Rachitis bei der Stadtbevölkerung frequenter ist als bei der Landbevölkerung.

Die Meinung **KASSOWITZ'** und seiner Anhänger wird indessen einer schweren Kritik ausgesetzt. Den schwersten Schlag richtet **POMMER**, der nachweist, dass die histologischen Untersuchungen **KASSOWITZ'** wertlos sind teils wegen fehlerhafter Technik, teils wegen Missdeutung normaler Bilder als rachitische usw. Der Kritik **POMMER'S** ist übrigens später **SCHMORL** beigetreten. Hierzu kommt, dass man wohl denken kann, dass die klinischen Rachitisdiagnosen **KASSOWITZ'** und seiner Anhänger zu sehr subjektiv sind und dass ihre Statistiken über die Einwirkung der Jahreszeiten und der hygienischen Verhältnisse auf die Frequenz der angeborenen Craniotabas von anderen Statistiken widersprochen werden. Das ganze vorliegende Fragekomplex harrete also fortwährend auf entscheidende Antwort.

Es dauerte indessen recht lange, ehe neue bedeutungsvolle Beiträge zur Diskussion zu Tage traten. Solche kamen erst im Jahre 1908 mit einer dann von **WIELAND** in Basel publizierten wichtigen Arbeit. **WIELAND** hatte fortlaufende Beobachtungen gemacht teils an zirka 1000 in der dortigen obstetrischen Klinik geborenen Kindern, teils an einem grossen poliklinischen Kindermaterial in Basel. Die klinischen Beobachtungen wurden durch histologische Untersuchungen an Sek-

tionsmaterial von toten neugeborenen und älteren Kindern komplettiert. Die Ergebnisse WIELAND's bestätigen zuerst die Auffassung BOHN's über das Vorhandensein von zwei verschiedenen Formen von Craniotabes. WIELAND stützt nun aber diese Auffassung mit einer Reihe wiegender Gründe. Laut WIELAND giebt es teils eine angeborene Craniotabes, die nichts mit Rachitis zu tun hat und die in der Regel am Ende des ersten, zuweilen aber erst im Anfang des zweiten Lebensviertels verheilt, teils eine rachitische Craniotabes, welche nur ausnahmsweise so früh beginnt, dass die angeborene Craniotabes dann nicht schon verheilt ist, und welche durch Erweichung voraus, d. h. bei der Geburt, fester Knochenplatten entsteht. Die angeborene Craniotabes beruht teils auf quantitativ ungenügender Bildung von normalem Knochengewebe, teils auf circumscripter Resorption von Knochengewebe, ohne dass man doch hier von einem pathologischen Vorgang in strenger Bemerkung reden kann. Es handelt sich hier mehr um eine Entwicklungshemmung, durch den Druck des schnell wachsenden Gehirns veranlasst, ein Druck der aus gewissen Gründen dort am meisten zur Geltung gelangt, wo diese congenitalen Erweichungen am öftesten und am deutlichsten in Erscheinung treten, nämlich an der Kuppe des Schädeldaches (»Kuppenerweichung«). Die Weichheiten bei dieser Kuppenerweichung bilden gewöhnlich 1—3 cm breite und 1—8 cm lange Bänder in den sagitalen Rändern der Parietalknochen; in der Hälfte der Fälle sind Teile der Parietalknochen, welche weiter entfernt von der Sagitalsutur liegen, auch erweicht, und die Erweichungen können dann einen bedeutenden Umfang erreichen. Die Erweichungen sind vor allem in denjenigen Teilen der sagitalen Parietalknochenränder und Parietalknochenplatten lokalisiert, welche zwischen den Parietalhöckern und der Sutura sagitalis liegen. Diese »Kuppenerweichung« findet sich bei zirka 20 % aller Neugeborenen.

Bei der erst später, postnatal auftretenden, rachitischen Craniotabes findet man die für Rachitis charakteristischen histologischen Veränderungen: mangelhafte primäre Kalkablagerung und abnorm grosse Mengen unverkaltes, osteoides Ge-

webe. Diese ersten sicheren histologischen Zeichen für Rachitis werden angeblich nie vor dem Alter von 6 Wochen gefunden, und auch klinisch treten Rachitiszeichen nicht vor dem Alter von 2 Monaten auf. Die rachitische Craniotabes ist ganz anders lokalisiert als die congenitale Craniotabes, nämlich zu den Partien um und oberhalb der Sutura lambdoidea. Zu der Zeit, wo die rachitische Craniotabes in den genannten Teilen anfängt, ist die angeborene Kuppenerweichung ausgeheilt, was nicht verhindert, dass die rachitische Craniotabes auch auf die Kuppe übergreifen kann, wobei die Kuppe dann eine »sekundäre Kuppenerweichung« darbietet.

Laut WIELAND ist die angeborene Kuppenerweichung unabhängig von den Jahreszeiten und den hygienischen Verhältnissen. Sie tritt ebenso oft im Sommer wie im Winter auf und eben so oft bei der Landbevölkerung wie bei der Stadtbevölkerung. Im Gegensatz zu der rachitischen Craniotabes ist die angeborene Craniotabes auch nicht durch antirachitische Behandlung zu beeinflussen.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Die Frage nach der angeborenen Craniotabes ist dann weiter von ABELS und KARPLUS und ABELS behandelt worden, welche in allem wesentlichen die Untersuchungen WIELAND's bestätigen, welche aber eine andere Erklärung für die Entstehung der Erscheinung geben. Laut ABELS und Mitarbeiter ist die angeborene Craniotabes durch den Druck des Kopfes des Foetus gegen den Beckenrand und nicht durch den Wachstumsdruck des Gehirns hervorgerufen. Hierdurch wird nach ABELS der Umstand erklärt, dass die angeborene Craniotabes öfter bei Kindern Erstgebärender als bei Kindern Mehrgebärender vorkommt; dass dieselbe bei in Steisslage geborenen Kindern nie zu finden ist und dass sie bei zu früh geborenen Kindern seltener vorkommt als bei ausgetragenen Kindern (der Kopf der zu früh geborenen Kinder wird nicht oder nicht so fest gegen den Beckenrand gepresst wie der Kopf ausgetragener Kinder); dass Kinder mit congenitaler Craniotabes in der Regel diejenige Kopfform zeigen, die für Kinder charakteristisch ist, die in Hinterhauptlage geboren sind (Hinterhauptlage ist laut ABELS eine Voraussetzung für die Entstehung der angeborenen Craniotabes).

Bei der Rede von der angeborenen Craniotabes soll auch die Untersuchung ROSENSTERN's erwähnt werden. ROSENSTERN macht, sowie einige frühere Verfasser, darauf aufmerksam, dass der Kopf zu früh geborener Kinder in der Regel weniger offene Fontanellen und Suturen zeigt als der Kopf rechtzeitig geborener Kinder, und weiter dass Suturen- und Fontanellenränder bei zu früh Geborenen gewöhnlich mehr fest sind als bei rechtzeitig

Mit WIELAND's Zweiteilung der Craniotabes in die congenitale, nicht rachitische, bald und spontan schwindende Kuppenerweichung und die später auftretende, im Hinterkopf lokalisierte, rachitische Craniotabes schien die Frage nach der Patogenese der Craniotabes eine Zeit definitiv entschieden. Der Standpunkt FRIEDLEBEN's, dass jede Craniotabes eine bedeutungslose Erscheinung sei, war ganz nach der Seite geschoben, wenn man davon absieht, dass der eine oder der andere Verfasser und unter diesen vor allem COMBY noch für diese Auffassung eintrat. Im letzten Decennium und besonders in den letzten fünf Jahren ist indessen eine neue Wellenbewegung eingetreten in dem beinahe beendigten Streit über die pathogenetische Bedeutung der Craniotabes. Die Ursache hierzu findet sich vor allem in den Ergebnissen, welche die neueren diagnostischen (röntgenologischen und blutchemischen) Methoden für die Diagnose der Rachitis und die neueren spezifischen Methoden für die Therapie und Prophylaxe der Krankheit zeitigten, als diese Methoden auf Fälle von bestehender oder voraussichtlicher Craniotabes angewandt wurden. Die Versuche mit diesen neueren diagnostischen, therapeutischen und prophylaktischen Methoden zeigten nämlich äusserst oft, dass nicht nur die WIELAND'sche angeborene Kuppenerwei-

Geborenen. Die WIELAND'sche Kuppenerweichung kommt nach ROSENSTERN auch bedeutend mehr selten vor bei zu früh Geborenen als bei rechtzeitig Geborenen (nur bei 7%). *Postnatal* entsteht aber bei den zu früh geborenen Kindern eine Erweichung, die mit Hinsicht auf ihre Lokalisation ganz der WIELAND'schen congenitalen Kuppenerweichung entspricht. Diese Kuppenerweichung der zu früh geborenen Kinder zeigt nach ROSENSTERN die grösste Frequenz im Alter von 2 Monaten; 42% aller Kuppenerweichungen der zu früh Geborenen fallen nämlich in diesem Alter. ROSENSTERN hält vor, dass es sich hier um einen Ausdruck dafür handelt, dass das Gehirn der zu früh Geborenen *extrauterin* die besondere kräftige Acceleration der Volumzunahme durchmacht, welche normaliter für den neunten Foetalmonat auszeichnend ist und mit welcher die Gehirnkapsel nicht gleichen Schritt hält. Als beitragende Ursache kommt indessen die pathologische Gehirnhypertrophie hinzu, welche laut YLPPÖ in den ersten Lebensmonaten bei zu früh geborenen Kindern entsteht. Die Kuppenerweichung der zu früh geborenen Kinder entsteht also *postnatal*, ist aber sonst ganz mit der WIELAND'schen angeborenen Kuppenerweichung gleich zu stellen.

chung, sondern, was überraschend war, dass auch die postnatal erworbene, in dem Hinterkopf (um die Sutura lambdoidea) lokalisierte Craniotabes entstehen und lange bestehen kann, ohne dass die röntgenologischen oder blutchemischen Untersuchungen jemals auf Rachitis hinweisende Zeichen ergeben. Am meisten erstaunend war, dass diese allgemein als Rachitis bezeichnete Craniotabes oft nicht durch spezifische antirachitische Behandlung bzw. Prophylaxe beeinflusst wurde. Die diesbezüglichen neueren Untersuchungen über das Verhalten der Craniotabes sind, ausser meinen eigenen, unten etwas näher referierten Arbeiten, die Untersuchungen von TISDAL (1922), ALFRED HESS-UNGER (1922), BARENBERG-BLOOMBERG (1924), WILSON-SELDOWITZ (1925), AXEL HÖJER (1925), REYER-SCHMAUCKS (1925), COMBY (1926), LACH-BEHEENS (1927), KÄTE FÜRST (1928), COZZOLINO (1928). Alle die genannten Verfasser sprechen sich auf Grund vereinzelnter oder zahlreicherer klinischer, röntgenologischer und blutchemischer Untersuchungen dafür aus, dass die postnatale, supraoccipitale Craniotabes nicht das Vorhandensein von Rachitis bedeutet oder zu bedeuten braucht. Andere Verfasser der letzten Jahre sprechen sich indessen in ganz entgegengesetztem Sinne aus. So zum Beispiel MOORE-DENNIS (1925), HAVERSMIDT (1925), WIELAND (1927), MARFAN (1927), HOTTINGER (1928) und ROSENSTERN-BRUNS (1928).

Selbst habe ich in den letzten Jahren drei verschiedene Arbeiten veröffentlicht, welche die Frage nach der pathogenetischen Bedeutung der supraoccipitalen Craniotabes berühren. Im Jahre 1925 legte ich das Ergebnis vor über Beobachtungen an 24 zu früh geborenen Kindern, welche seit dem Alter von einigen Wochen und dann ununterbrochen während eines grossen Teiles des ersten Lebensjahres spezifisch prophylaktisch gegen Rachitis behandelt worden waren (mit Quarzlampe bzw. Lebertran oder Eidotter). Das Ergebnis der Behandlung, welches durch klinische, röntgenologische und blutchemische Untersuchungen verfolgt wurde, zeigte, dass die Kinder mit vereinzelnten Ausnahmen weder Epiphysenaufreibungen oder Rosenkranz noch röntgenologische oder blutchemische Veränderungen darboten, dass aber alle Kinder trotzdem noch nach Behandlung während langer Zeit eine mehr weniger intensive Craniotabes darboten, welche erst später allmählich heilte.

In einer zweiten Untersuchung, im Jahre 1927, und in einer dritten Untersuchung, im Jahre 1929 veröffentlicht, teilte ich die Ergebnisse folgender Versuchsanordnung mit: Von debilen Zwillingpaaren wurde der eine Zwilling von der allerersten Lebenszeit mit Lebertran, bestrahltem Cholesterin, bestrahltem Ergosterin (Vigantol) oder Eigelb prophylaktisch behandelt. Die Behandlung wurde dann ununterbrochen während eines grossen Teiles des ersten Lebensjahres fortgesetzt. Der zweite Zwilling jeden Paares blieb unbehandelt, erhielt aber sonst absolut dieselbe Nahrung und Pflege wie das Geschwister und diente also als Kontrolle. Alle Kinder wurden mit regelmässigen klinischen röntgenologischen und blutchemischen Untersuchungen verfolgt. Das Ergebnis dieser Beobachtungen wurde folgendermassen zusammengefasst. Debile Kinder, welche seit den ersten Lebenstagen bzw. Lebenswochen spezifisch behandelt werden, bekommen in der Regel eine mehr weniger ausgesprochene Craniotabes. Weder die klinische noch die röntgenologische oder blutchemische Untersuchung gestattet sonst die Diagnose Rachitis an den prophylaktisch behandelten Kindern zu stellen, währenddem die unbehandelten Kinder mehr weniger intensive andere und unzweifelhafte rachitische klinische Skelettveränderungen und ausserdem röntgenologische und blutchemische Rachitiszeichen darbieten. Aus Allem zog ich den Schluss, dass es eine Craniotabes gibt (eine »physiologische« Craniotabes), die mit Rachitis nichts zu tun hat.

Ausser dem soeben geschilderten Gegensatz in der Auffassung über die pathogenetische Bedeutung der Craniotabes findet man, wenigstens andeutungsweise, auch einen vermittelnden Standpunkt (siehe z. B. ABELS und GYÖRGY). Dieser vermittelnde Standpunkt wird dadurch charakterisiert, dass man zwar die neueren Beobachtungen über die nicht seltene Abwesenheit bei der Craniotabes von anderen sicheren klinischen Skelettveränderungen und die nicht seltene Abwesenheit spezifischer röntgenologischer und blutchemischer Veränderungen anerkennt und dass man auch die oft nachgewiesene Resistenz der Craniotabes gegen spezifische Behandlung und Prophylaxe anerkennt, dass man aber doch daran festhält, dass die Voraussetzung für das Auftreten der Craniotabes eine vorher bestehende, pathologische, angeborene oder erworbene, allgemeine Minderwertigkeit ist. Es soll sich um eine humoral-chemische oder um eine lokale, zum Knochengewebe oder event. zu allen Stützgeweben loka-

lisierte Minderwertigkeit handeln, die *unter Einwirkung äusserer rachitogener Verhältnisse* zu der erworbenen, am Ende des ersten und im zweiten Lebensviertel auftretenden supraoccipitalen Craniotabes führt. ABELS bezeichnet diesen vorhergehenden Zustand als »prärachitisch«. Diese prärachitische Minderwertigkeit sollte sich also in den genannten Lebensmonaten in einer supraoccipitalen Craniotabes kundgeben, in der Regel oder wenigstens oft mit Abwesenheit anderer rachitischer Zeichen. Man würde laut der angedeuteten Auffassung die Rachitis gewissermassen in zwei Formen aufteilen können, nämlich eine frühe, monosymptomatische Form, die isolierte Craniotabes, die am Ende des ersten Lebensviertels beginnt und ihre höchste Frequenz im zweiten Lebensviertel hat, und eine spätere, polysymptomatische Form mit Rosenkranz, Epiphysanschwellungen, osteophytäre Auflagerungen, Röntgenveränderungen, Hypophosphatämie und eventuell natürlicherweise auch Craniotabes. Die letztere Form schliesst sich der ersteren an, falls die äusseren rachitogenen Faktoren zu wirken fortsetzen oder falls ihre Intensität zunimmt. Wenn dem nicht so ist, bleibt die letztere Form aus, und das Ganze beschränkt sich zu der monosymptomatischen Frührachitis — d. h. zur ausschliesslichen Craniotabes — die allmählich spontan ausheilt. Die monosymptomatische Frührachitis, hoc est die Craniotabes des zweiten Lebensviertels, darf nicht mit der WIELAND'schen angeborenen »Kuppenerweichung« verwechselt werden, was nicht hindert, dass man auch für die letztgenannte Form die Anwesenheit eines, in diesem Falle also fötalen prärachitischen Zustandes angenommen hat.

Gegen die Aufstellung der angedeuteten monosymptomatischen Form der Rachitis können indessen eine Reihe Bedenkllichkeiten angeführt werden, vor allem diejenige, dass deren Ausdruck, die supraoccipitale, erworbene, wenn auch frühe Craniotabes laut den meisten Auktoren nicht durch spezifische antirachitische Behandlung vorzubeugen oder zu heilen ist. Dies ist um so bemerkenswerter, als die Frühcraniotabes ja doch der Ausdruck einer *gelinden* Rachitis sein soll. Ich will indessen auf eine teoretische Diskussion über die Berechtigung



von der Aufstellung einer solchen besonderen Form von Craniotabes bzw. Rachitis hier nicht näher eingehen, sondern gehe nun zu einer Darstellung meiner neuen Untersuchung über, die wohl in der ganzen Frage aufklärend wirken wird.

Diese neue Untersuchung, wurde im Frühling 1926 angefangen und ist nach folgendem Plan fortgeführt worden. Eine gewisse Zahl schwangerer Frauen wurde während einer gewissen Zeit vor der Entbindung mit Lebertran oder bestrahltem Ergosterin (Vigantol) antirachitisch behandelt. Ausserdem erhielten die Mütter gleichzeitig mit dieser Behandlung täglich den Saft einer frischen Citrone. Als die Kinder dann geboren wurden, so wurden dieselben vom ersten Lebenstage an und dann weiter während des ganzen ersten und zweiten Lebensjahres kontinuierlich mit Lebertran bzw. Vigantol und (bis zum Ende des 15. Monates) mit Citronensaft behandelt. Mit regelmässigen Zwischenzeiten wurden die Kinder klinisch und in den meisten Fällen auch röntgenologisch untersucht. Je jünger die Kinder waren, in je kürzeren Zwischenzeiten kamen sie zur Untersuchung wieder, obwohl ich bei weitem nicht, wie ich es gewünscht hätte, so weit kam, dass ich jedes Kind während dessen ersten Lebensjahres einmal monatlich untersuchen konnte. Die Ziffern der Tabelle 1 deuten ja durch die Angaben über die Zahl der Kinder, die in den verschiedenen Lebensmonaten untersucht wurden, verglichen mit den Zahlen der überhaupt beobachteten Kinder, wie oft die Kinder zur Untersuchung gebracht wurden. Ausser über die behandelten Fälle, deren Gesamtzahl 128 Mütter und ihre 129 Kinder (eine Mutter hatte Zwillinge) ausmacht, verfüge ich ins gesamt über 78 Mütter und ihre 79 Kinder (auch hier eine Mutter mit Zwillingen), die einer Behandlung nicht unterzogen wurden und die also als Kontrollen dienen. Für jeden oder jeden zweiten behandelten Fall wurde ein Kontrollfall genommen, wo die Entbindung hinsichtlich der Zeit mehr weniger nahe mit der Zeit für die Entbindung des behandelten Falles zusammenfiel. Das von mir benutzte Material wurde durch das Entgegenkommen meines jetzt verstorbenen Kollegen Professor HJALMAR FORSSNER in der Poliklinik für



Schwangere erhalten, die der unten genannten Entbindungsanstalt gehört. Die Mütter und die Kinder blieben während der Beobachtung in ihren Heimen. Nur die Entbindungs- und Wochenbettszeit wurde in einer Entbindungsanstalt in Stockholm (mit wenigen Ausnahmen in der Allgemeinen Entbindungsanstalt, »Allmänna Barnbördshuset») zugebracht. Auch bei Krankheit wurden die Kinder in der Regel in ihren Heimen gepflegt mit Ausnahme von vereinzelt Fällen, welche bei solcher Gelegenheit Krankenhauspflege bedurften (sie wurden dabei beinahe immer in meiner Klinik im Allgemeinen Kinderheime, »Allmänna Barnhuset», aufgenommen).

Für die Überwachung der Heime stand zu meiner Verfügung eine, in der ersten Zeit zwei in Kinderpflege und Kinderkrankenpflege unter meiner eigenen Leitung ausserordentlich gut ausgebildete Schwestern. Selbstverständlich hielt ich es für meine Pflicht, diese Schwestern zu instruieren, solche Weisungen zu geben, dass die Kinder in ihren Heimen in befriedigender Art gepflegt wurden. Dies schliesst auch ein, dass darüber genaue Aufsicht gehalten wurde, dass alle Kinder, sowohl die behandelten als die unbehandelten, bei der Brust ernährt wurden, so oft Möglichkeit hierfür vorlag. Wo eine solche Möglichkeit nicht vorhanden war, geschah die künstliche Ernährung genau nach den Vorschriften, die ich in meiner kleinen volkstümlichen Broschüre »Späda och äldre barns uppfödning och vård» (Ernährung und Pflege von Säuglingen und älteren Kindern) gegeben habe. Wo man zu Allaitement mixte Zuflucht nehmen konnte oder musste, wurde auch diese nach den in dieser Schrift gegebenen Regeln durchgeführt. Dasselbe gilt für die Entwöhnung und die Ernährung nach der Entwöhnung. Hier soll bemerkt werden, dass die genannte Broschüre frühe Zugabe von Beikost bzw. frühe Verabreichung von gemischter Kost vorschreibt. Es war der Schwester untersagt, ohne meine Vorschrift irgend welche Veränderungen in den von mir in der Broschüre gegebenen Weisungen zu machen. Solche Veränderungen waren ausserdem sehr selten von Nöten, weil Ernährungsstörungen unter den beobachteten Kindern sehr selten vorkamen. Wenn die Kin-

der überhaupt irgendwelche Zeichen von Krankheit darboten, so behandelte ich sie in den allermeisten Fällen persönlich. Durch alle diese Maassnahmen konnte ich mit grösster Sicherheit vermeiden, dass die verschiedenen Gruppen meines Materiales verschieden ernährt oder gepflegt wurden, wenn ich davon absehe, dass gewisse Kinder und ihre Mütter spezifisch antirachitisch (und antiscorbutisch) behandelt wurden, währenddem andere Kinder und ihre Mütter, die Kontrollfälle, keiner solchen Behandlung unterzogen wurden. So lange die Kinder weniger als ein Jahr waren, stattete die Schwester jede bis jede zweite Woche einen Besuch in den Heimen der Kinder ab. Später weniger oft. Die Frequenz der Besuche wechselte indessen gemäss der Beschaffenheit der Heime. Wenn es sich um Heime mit Ordnung und mit zuverlässlichen Müttern handelte, wurden die Besuche weniger oft abgestattet, sonst mehr oft. Diejenigen Mütter und Kinder, die prophylaktische Mittel (Lebertran bezw. Vigantol und Citrone) nehmen sollten, erhielten diese Mittel in geeigneten Mengen bei den Besuchen der Schwester zugeteilt. Durch Kenntnis der Beschaffenheit und des Charakters der Heime und der Mütter und durch Beobachtungen der verbrauchten Mengen von den spezifischen Mitteln gelangte die Schwester zu einer sicher sehr selten irreführenden Auffassung über die Genauigkeit, mit welcher die vorgesehene Pflege und Behandlung durchgeführt worden war. Über jeden Besuch und die dabei gemachten Beobachtungen führte die Schwester genaue Notizen. Selbstverständlich, und dies ereignete sich besonders im Anfang, ging ein Teil des Materials verloren. Es handelte sich um Mütter, welche nicht hinreichende Lust und hinreichendes Interesse dafür hatten, unter der von mir angeordneten langdauernden Beobachtung zu stehen, oder um Fälle, auf die wegen Verziehung weit entfernt oder dergleichen verzichtet werden musste. Ausserdem habe ich selbst vereinzelte Fälle ausgemustert, die nicht eine solche Zuverlässigkeit gezeigt hatten, dass ich sie in meine Zusammenstellungen einzubeziehen wagte. Die oben genannten Ziffern, 129 behandelte Fälle und 79 Kontrollfälle, repräsentieren also die für meine Bearbeitung

restierenden Fälle. Die allermeisten Fälle in diesem verwendbaren Material gehören Familien aus der in oekonomischer Hinsicht guten oder wenigstens mittelguten Arbeiterschicht.

Hinsichtlich der Durchführung der prophylaktischen antirachitischen bzw. antiscorbutischen Behandlung gilt folgendes. Von den insgesamt 129 behandelten Fällen wurden 102 mit Lebertran und 27 mit Vigantol behandelt. Die Dosierung geschah folgendermassen. Die Mütter bekamen Lebertran in einer Menge von 1 Esslöffel 2 bis 3 Mal täglich bzw. Vigantol in einer Menge von insgesamt 10 Tropfen täglich. Die Kinder der mit Lebertran behandelten Mütter bekamen Lebertran vom ersten Tage der Geburt und zwar in folgender Dosierung. Im ersten Lebensmonate 1 Theelöffel täglich, im zweiten Lebensmonate 1 Theelöffel 2 Mal täglich, im dritten Lebensmonate sowie ununterbrochen später während des ganzen ersten und zweiten Lebensjahres 1 Theelöffel 3 Mal täglich. In diesem Schema wurde doch am 1. Oktober 1929 die Veränderung gemacht, dass kein Kind mehr als einen Theelöffel Lebertran pro die erhielt. Da indessen nur 2 der 102 lebertranbehandelten Kinder nach dem 1. Oktober 1928 geboren waren (ein Kind geboren  $\frac{3}{11}$  1928, ein anderes  $\frac{15}{2}$  1930), so haben auch nur diese zwei Kinder während des ersten Lebensjahres die genannte herabgesetzte Lebertranmenge erhalten. Die Kinder der Vigantolbehandelten Mütter erhielten folgende Vigantolmengen: Im ersten Lebensmonate 1 Tropfen 2 Mal täglich, im zweiten Lebensmonate 2 Tropfen 2 Mal täglich und im dritten Lebensmonate sowie später 3 Tropfen 2 Mal täglich. Vom Anfang Oktober 1929 wurde die Vigantoldosierung so verändert, dass alle Kinder nach Ende des zweiten Lebensmonates insgesamt 5 Tropfen Vigantol täglich bekamen. Weiter wurde nach Oktober 1929 eine 7-tätige vigantolfreie Pause eingeschoben nach je einer 4-wöchigen Behandlung mit Vigantol. Alle vigantolbehandelten Kinder waren in der Zeit  $\frac{30}{12}$  1928— $\frac{12}{9}$  1929 geboren.

Hinsichtlich der Lebertran- bzw. Vigantolbehandlung der Mütter vor der Entbindung ist noch folgendes hinzuzufügen. Die lebertranbehandelten Mütter erhielten Lebertran während

einer Zeit von 1—18 Wochen vor der Entbindung, in Durchschnitt während 9,9 Wochen = 69,2 Tage. Die genommenen Lebertranmengen schwankten zwischen 200 und 3,350 gr; die durchschnittliche Menge war 1,183 gr pro Mutter.

Die vigantolbehandelten Mütter bekamen Vigantol während einer Zeit, die zwischen 3 und 15 Wochen schwankte, in Durchschnitt während 10,03 Wochen = 70,2 Tage. Die Vigantolmengen schwankten zwischen 10 und 80 kcem und waren in Durchschnitt 43 kcem pro Mutter.<sup>1</sup>

Ausser dem Lebertran, dem Tran unserer schwedischen Pharmakopoe, welcher dem besten norwegischen Tran gehört und dessen therapeutische Wirkung ich in meiner Klinik stetig kontrolliert habe, bzw. Vigantol erhielten die antirachitisch behandelten Mütter täglich eine Mittelmeer-Citronen bester Qualität, deren Saft sie auspressten und tranken. Die antirachitisch behandelten Kinder erhielten täglich im ersten Lebensmonate 1, im zweiten Lebensmonate 2, im dritten Lebensmonate und später bis zu Ende der längsten, hier berücksichtigten Beobachtungszeit, das heisst eventuell bis zu Ende des 15. Lebensmonats, 5 Theelöffel solchen frischen Citronensaftes.

Die unten vorliegenden Zusammenstellungen wurden während des Sommers 1930 ausgeführt. Der Geburtstag derjenigen Kinder, welche bei dieser Zeit in die Zusammenstellungen mitgenommen wurden, liegt mit vereinzelten Ausnahmen zwischen dem  $14\frac{1}{2}$  1926 und dem Ende des Jahres 1929. Insgesamt nur 3 Kinder waren im Jahre 1930 geboren. Die untenstehenden Zusammenstellungen berücksichtigen doch für alle Kinder nur den Alter 0—15 Monate, dies auch für Kinder, welche nach dem genannten Alter beobachtet werden konnten und beobachtet wurden.

<sup>1</sup> Bis Anfang Oktober 1929 wurde das Vigantolpräparat benutzt, welches zuerst von der Firma Merck in den Handel gebracht wurde. Später wurde das standardisierte (ungefähr  $\frac{1}{2}$  so starke) Vigantolpräparat derselben Firma benutzt. Alle die vigantolbehandelten Mütter waren mit dem älteren Präparat behandelt worden. Ihre Entbindung fiel nämlich in der Zeit von Ende Dezember 1928 bis Mitte September 1929.

Die Ergebnisse meiner Untersuchung gehen am deutlichsten hervor durch eine Musterung der nachstehenden Kurven und Tabellen. Ehe wir zu einer näheren Prüfung dieser Kurven und Tabellen übergehen, soll indessen auf folgendes hingewiesen werden. Die Diagnose Craniotabes wurde nur dann gestellt, falls die Weichheit der Schädelknochen ganz deutlich war. Mit wenigen Ausnahmen wurde für jedes Kind wenigstens bei einer von allen zu den verschiedenen Zeiten vorgenommenen Untersuchungen ein wirkliches Knittern der Knochen konstatiert; in einigen wenigen Fällen wurde solches Knittern nicht festgestellt, aber in diesen Fällen war die Weichheit wenigstens bei einer Untersuchung sehr hochgradig, membranös; nur in vereinzelten Fällen wurde die Diagnose Craniotabes gestellt, falls die Weichheit bei allen Untersuchungen weniger hochgradig wahr und mehr als eine Elastizität in der Knochenplatte empfunden wurde. Niemals aber wurde die Diagnose Craniotabes oder Weichheit gestellt, falls man in Zweifel darüber sein konnte, ob wirkliche Eindrückbarkeit vorlag oder nur eine elastische Unterdrückbarkeit von Knochenplatten, die mit ihren Rändern nicht an anderen Knochenrändern fest fixiert waren. Um mit Gewissheit eine solche Unsicherheit zu vermeiden, habe ich auch immer prinzipiell davon Abstand genommen, Weichheiten zu berücksichtigen, wie hochgradig dieselben auch sein möchten, falls dieselben ausschliesslich zu den meist periferen Teilen der Knochenplatten lokalisiert waren. Ich habe mit anderen Worten von weichen Bändern ausschliesslich längs der Suturen- und Fontanellenränder abgesehen. Nur solche Weichheiten wurden als Craniotabes bezeichnet, welche in den Knochenplatten an einem nicht zu geringen Abstand von deren Randpartien lagen, es sei nun dass diese Randteile ausserdem mehr weniger weich waren oder nicht. Eine solche Beschränkung bei der Diagnose Craniotabes scheinen nur wenige Verfasser vorgenommen zu haben, was sicher den Wert einer ganzen Reihe Untersuchungen beschränkt, wann es gilt eine ganz sichere Auffassung in der vorliegenden Frage zu erhalten. A priori kann man nämlich annehmen, dass viele Fälle von Randweichheit nichts anderes bedeuten, als dass die Knochenbil-

dung in den Randteilen nicht gleichen Schritt gehalten hat mit der Ausdehnung der Gehirnkapsel, die durch das schnelle Wachstum des Gehirns verursacht wird, und dies darf ja nicht ohne weiteres mit derjenigen Erweichung vorher fester Knochenplatten gleichgestellt werden, welche wenigstens der supraoccipitalen Craniotabes kennzeichnen soll (vergl. weiter unten).

Wir sehen in den Kurven und Tabellen, dass die Zusammenstellungen teils das Vorkommen von Kuppenerweichungen, teils das Vorkommen von supraoccipitalen Erweichungen berücksichtigen. Dagegen zielen die Zusammenstellungen nicht darauf ab, die Ausbreitung der Weichheiten in den verschiedenen Fällen zu beleuchten. Hier soll nur erwähnt werden, dass diese Ausbreitung in den verschiedenen Fällen sehr verschieden war, von der Grösse einer Fingerbeere oder beinahe einer Fingerbeere an nur einer Seite des Schädels bis zu der Grösse von ungefähr einer halben Hand jederseits des Kopfes. Grosse supraoccipitale Weichheiten griffen natürlicherweise, ausser auf die oberen Teile des Occipitalknochens, oft auf die Scheitelhöhe und auf die Schläfenpartien über.

Besprechen wir nun zuerst die Erweichungen an der Scheitelhöhe, die ich hier in erster Hand mit der WIELAND'schen Kuppenerweichung identifiziere, so zeigt die Tabelle 1 und die Kurven *k*, *f*, *v* in der Figur 1, dass die grosse Mehrzahl dieser Erweichungen nur während der ersten Lebensmonate zu finden sind. Am Ende des vierten Lebensmonates ist die Frequenz in den 3 verschiedenen Gruppen — die Kontrollgruppe, die Fischlebertrannguppe, die Vigantolgruppe — 0—11,8 %. Dieses frühe oder relativ frühe Schwinden der Erweichungen an der Kuppe stimmt im grossen ganzen mit den Beobachtungen WIELAND's überein.

Übrigens muss ich ohne weiteres damit rechnen, dass Ziffern, die nach Ende des 3. oder 4. Lebensmonates nennenswert über 0 % liegen nicht WIELAND's congenitale Kuppenerweichungen repräsentieren, sondern ganz oder teilweise solche Kuppenweichheiten, welche Ausläufer von supraoccipitalen Weichheiten sind, »sekundäre Kuppenerweichungen» (WIELAND). Ich habe es absichtlich unterlassen auseinanderzusetzen, ob und in welchem

Tabelle 1.

Ende des Lebensmonates <sup>1</sup>	Kontrollfälle mit		Lebertranbehandelte Fälle mit		Vigantolbehandelte Fälle mit		Anzahl untersuchte		
	Kuppenerweichung	supraoccipitaler Craniotabes	Kuppenerweichung	supraoccipitaler Craniotabes	Kuppenerweichung	supraoccipitaler Craniotabes	Kontrollfälle	lebertranbehandelte Fälle	vigantolbehandelte Fälle
	% aller Untersuchten								
1	17,0	6,4	16,8	16,8	30,8	7,7	47	83	26
2	15,4	15,4	16,4	32,9	19,0	24,0	52	85	21
3	22,4	38,8	16,7	51,2	24,0	52,4	49	84	21
4	7,0	60,5	11,8	50,0	0	35,8	43	76	17
5	7,2	66,5	10,2	50,7	0	42,2	42	69	19
6	4,2	54,2	6,2	49,1	0	29,0	48	65	14
7	0	41,7	0	32,0	0	21,4	36	75	14
8	0	25,6	0	20,6	0	12,0	43	63	17
9	0	19,0	0	9,1	0	6,8	42	66	16
10	0	14,3	0	1,5	0	6,8	35	65	16
11	0	5,3	0	3,2	0	9,1	38	56	11
12	0	2,6	0	1,6	0	0	39	60	13
13—15	0	0	0	0	0	0	29	50	9
	Absolute Zahlen								
1—15 Monate	20	46	32	68	12	16	79	102	27
	% aller Untersuchten								
	25,3	58,2	31,3	68,6	44,4	50,8			

Umfange es sich so verhalten kann, und zwar teils weil die Sache geringes Interesse für die in dieser Arbeit vorliegende Hauptfrage hat, teils weil die Auseinandersetzung doch zu keinem

<sup>1</sup> Da ich immer versucht habe, die Säuglinge und etwas älteren Kinder zur Untersuchung zu bekommen gerade bei beendigter ganzmonatlicher Erhöhung des Alters und da dies in der Regel gut gelang, wenn man von dem unumgänglichen Verhalten absieht, dass die grosse Mehrzahl der Kinder sich gewöhnlich ein bis einige Tage früher oder später einfanden, so kann man sagen, dass das angegebene Alter praktisch genommen ziemlich genau dem eben beendeten angegebenen Altersmonat entspricht.



sicheren Ergebnis führen würde. Dies letztere weil ich nicht die Gelegenheit hatte, die erste Untersuchung der Kinder früher zu machen, als sie 1—2 Monate alt waren, und weil die späteren Untersuchungen nicht mit so regelmässigen und kurzen Zwischenzeiten ausgeführt werden konnten, wie dies für eine solche Auseinandersetzung nötig wäre.

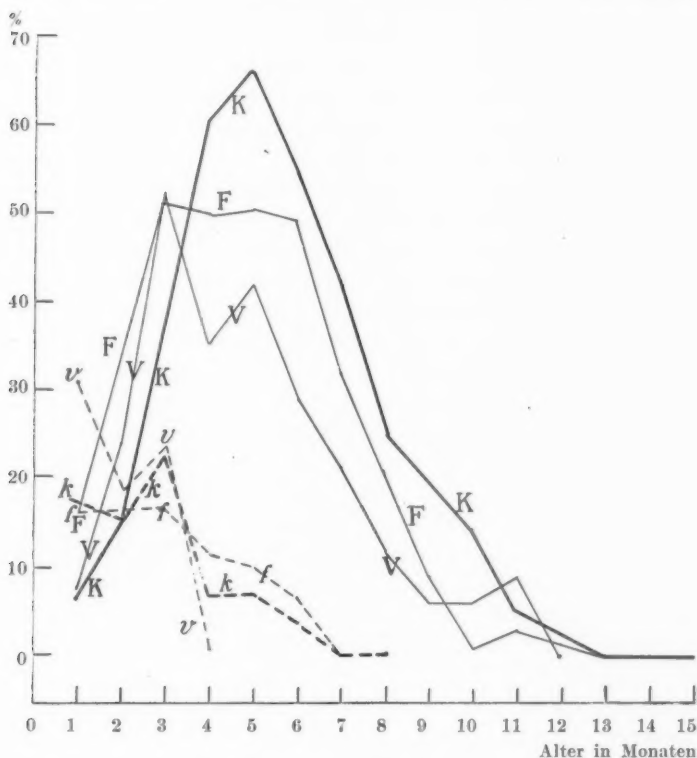
Wenn meine Zusammenstellung also nicht klarlegen kann, wie oft die Scheitelerweichungen in meinem Materiale congenitale oder »secundäre« Kuppenweichungen sind, so zeigt dieselbe eine andere Sache von grösserem Interesse, nämlich, *dass die Frequenz dieser Kuppenweichheiten wenigstens gleich gross ist bei den mit spezifischen antirachitischen Mitteln prophylaktisch behandelten Kindern wie bei den unbehandelten Kontrollkindern.* Auf insgesamt 79 Kontrollfälle fanden sich 20 Fälle, welche Kuppenweichheit darboten. Dies entspricht einer Frequenz von 25,3 %. Auf insgesamt 102 Fälle, wo die Kinder und ihre Mütter mit Lebertran behandelt worden waren, wurden 32 Fälle von Kuppenweichheit beobachtet, was einer Perzentziffer von 31,3 entspricht. Auf insgesamt 27 vigantolbehandelte Fälle wurden 12 Fälle mit Kuppenweichheit beobachtet = 44,4 %. Mit Gewissheit kann also behauptet werden, dass die behandelten Fälle Kuppenweichheit wenigstens eben so oft gezeigt haben als die unbehandelten Fälle. Eine spezifische antirachitische Behandlung der Mütter ist also nicht im Stande, die Frequenz der frühen Kuppenweichungen herabzusetzen. Dies steht ja in guter Übereinstimmung mit der Behauptung WIELAND's, dass diese Kuppenweichheiten nichts mit Rachitis zu tun haben.

Die angedeutete Tatsache ist um so interessanter, als ich in einer zusammen mit H. MAGNUSSON ausgeführten Arbeit nachgewiesen habe, dass das Nabelblut von Kindern antirachitisch behandelter Mütter durchschnittlich eine deutliche, wenn auch geringe Erhöhung des Phosphorspiegels zeigt im Vergleich mit unbehandelten Kontrollfällen. (Die behandelten Fälle und die Kontrollfälle sind dem hier vorliegenden Materiale entnommen.)

Wir gehen jetzt zu der Hauptfrage über, der Frage nach



der relativen Frequenz der supraoccipitalen, postnatal erworbenen Craniotabes bei behandelten und unbehandelten Fällen. Die Tabellen 1 und 2 und die Kurven K, F, V der Figur 1 zeigen nun zuerst, dass die Zahl der Fälle mit solcher Weichheit am Ende des 1. Lebensmonats sehr klein ist. Die Ziffern



Kurve K	Supraoccip. Craniotabes	unter den unbehandelten Kontrollfällen
„ F	„	„ „ mit Lebertran behandelten Fällen
„ V	„	„ „ „ Vigantol „
„ k	Kuppenweichheit	„ „ unbehandelten Kontrollfällen
„ f	„	„ „ mit Lebertran behandelten Fällen
„ v	„	„ „ „ Vigantol „

Fig. 1.

wechseln etwas in den drei verschiedenen Gruppen — die Kontrollgruppe, die lebertranbehandelte Gruppe und die vigantolbehandelte Gruppe — und erreichen in diesem Alter die Werte von bezw. 6,4, 16,8 und 7,7 %. Am Ende des 2. Monats erreichen die Perzentziffern 2—3 mal so hohe Werte und steigen später noch weiter an. Am Ende des 3. Monats ist die Frequenz supraoccipitaler Weichheit in den 3 Gruppen 38,8 bezw. 51,2 und 52,4 %. In den nächsten darauf folgenden Monaten hält sich die Frequenz hoch in allen drei Gruppen mit dem Maximumwert von 66,5 und dem Minimumwert von 35,3 %. Am Ende des 7. Monats ist in allen Gruppen eine Senkung eingetreten und am Ende des 12. oder 13. Lebensmonates sind in meinem Materiale alle Fälle von supraoccipitaler Craniotabes ausgeheilt. Tabelle 1 und noch deutlicher die Kurven in der Figur 1 zeigen, dass man wohl berechtigt ist, von einer im Großen gesehen gute Übereinstimmung der Frequenzziffern zu sprechen, wenn man die gleichen Lebensmonate der drei verschiedenen Gruppen vergleicht.

Das soeben angeführte hat vor allem den Zeitpunkt für das Auftreten der supraoccipitalen Craniotabes, die Frequenzschwankungen derselben in den verschiedenen Lebensmonaten und die Zeit für ihre Ausheilung registriert und hat die deutliche Übereinstimmung hinsichtlich dieser Momente unter den behandelten und den unbehandelten Fällen gezeigt. Wichtiger als dies ist aber die verblüffende Ähnlichkeit, welche die Totalziffern in den verschiedenen Gruppen darbieten. Die Tabellen 1 und 2 zeigen, dass von sämtlichen 102 mit Lebertran behandelten Fällen 68 bei einer oder mehreren Untersuchungsgelegenheiten Craniotabes dargeboten haben. Dies entspricht 68,6 % Fälle mit Craniotabes unter den mit Lebertran behandelten Fällen. Von 27 vigantolbehandelten Fällen haben 16 = 59,3 % Craniotabes dargeboten. Summieren wir die lebertranbehandelten und die vigantolbehandelten Fälle, so erhalten wir die Ziffer 129 behandelte Fälle und davon 84 mit Craniotabes = 65,8 %. Mit diesen letzten Ziffern sind die 79 unbehandelten Kontrollfälle zu vergleichen. Unter diesen 79 Kontrollfällen fanden sich 46 Craniotabesfälle = 58,2 %. Wir

Tabelle 2.

	Zahl Kinder	Davon mit Kuppenver- wundung		Davon mit supraoccipit. Craniotabes		Davon mit Rosenkr. bezw. Epiphysauftr. bezw. beiderlei		Davon rönt- genphotografiert	Ergebnis der Röntgenunter- suchung		
		Zahl	%	Zahl	%	Zahl	%		posi- tiv	nega- tiv	un- sicher
Lebertranbehandelte Fälle . . . . .	102	32	31,3	68	68,6	36					
Vigantolbehandelte Fälle . . . . .	27	12	44,4	16	59,3	4					
Summe behandelte Fälle . . . . .	129	44	34,9	84	65,8	40	31,0 (24,38±)	110	1*	109	
Unbehand. Kontrollfälle . . . . .	79	20	25,3	46	58,2	42	53,2 (18+24±)	59	10	47	
Spezifisch behand. Kinder mit supra- occipit. Craniotabes . . . . .	84	—	—	—	—	25	29,8	—	—	—	
Unbehand. Kinder mit supraoccipit. Craniotabes . . . . .	46	—	—	—	—	25	54,3	—	—	—	
Spezif. behand. Kinder mit Rosenkr. bezw. Epiphysauftr. bezw. beiderlei	40	—	—	25	62,5	—	—	—	—	—	
Unbehand. Kinder mit Rosenkr. bezw. Epiphysauftr. bezw. beiderlei . . . . .	42	—	—	25	59,5	—	—	—	—	—	

\* Dieser Fall gilt ein Kind, geboren  $\frac{29}{4}$  1927, mit einem Geburtsgewicht von 4,085 gr. 5 Monate alt wog es 7,470 gr und 1 Jahr alt 11,450 gr. Den  $\frac{29}{3}$  1928 fanden sich sehr leichte rachitische Röntgenveränderungen am Handgelenk; am  $\frac{29}{4}$  1928 zeigte das Röntgenbild fortlaufende Heilung. Das Kind war nie ausschliesslich an der Brust ernährt worden, hatte aber während 24 Wochen Allaitement mixte. Die Mutter hatte während der letzten 14 Wochen der Schwangerschaft Lebertran genommen, insgesamt 900 gr. Das Kind hatte Lebertran genommen in der oben beschriebenen Weise. Die Wohnung der aus Vater, Mutter und dem einzigen Kinde bestehenden Familie umfasste Zimmer und Küche, die nach Süden sahen und sonnig waren. Die Mutter hielt alles rein und in Ordnung.

finden also, dass Kinder, welche 1—18 Wochen vor der Geburt spezifisch prophylaktisch behandelt worden waren und welche dann von der Geburt an ununterbrochen bis zu der letzten an ihnen gemachten Beobachtung einer fortgesetzten solchen Behandlung unterzogen worden waren, supraoccipitale Craniotabes wenigstens in derselben Frequenz darbieten wie ein unbehandeltes, aber sonst absolut ähnliches Kontrollmaterial. Liegt hier überhaupt eine Differenz vor, so ist es die, dass die behandelten Fälle eher eine grössere Craniotabesfrequenz zeigen als die unbehandelten. Die Tabellen 1 und 2 und die Kurven in Figur 1 zeigen auch, dass die Craniotabesfälle aufzutreten anfangen, ihre grösste Frequenz erreichen und ausheilen im selben Alter sowohl bei den behandelten Fällen wie bei den Kontrollfällen.

Schon das Gesagte zeigt mit grosser Deutlichkeit, dass die spezifische antirachitische Behandlung nicht den geringsten Einfluss auf das Auftreten der Craniotabes ausgeübt hat, und wir können schon jetzt den Schluss ziehen, dass die Craniotabes wahrscheinlich nichts mit Rachitis zu tun hat. Dieser höchst wahrscheinliche Schluss wird wohl zur Gewissheit, wenn wir die Frequenz der Craniotabes mit der Frequenz von Veränderungen vergleichen, die wir mit Sicherheit als rachitisch glauben bezeichnen zu können; ich meine hier den Rosenkranz und die Epiphysenaufreibungen. Bei einem solchen Vergleich finden wir zuerst, dass die spezifische Behandlung, wenn es sich um die letztgenannten Symptome handelt, einen entscheidenden Einfluss ausgeübt hat. Auf insgesamt 129 prophylaktisch behandelte Fälle (siehe Tabelle 2) zeigten 40, d. h. 31 %, entweder Rosenkranz oder Epiphysenanschwellungen oder beiderlei. Auf insgesamt 79 Kontrollfällen zeigten 42 = 53,2 % Rosenkranz oder Epiphysenanschwellungen oder event. beiderlei, also eine Differenz von 22 % zu Gunsten der behandelten Gruppe.

Indessen sind die Differenzen mit Hinsicht auf Rosenkranz und Epiphysenanschwellungen in wirklichkeit unvergleichlich viel grösser als aus diesen Ziffern hervorgeht. Ehe ich auf diesen Punkt eingehe, muss indessen angegeben werden, unter welchen Umständen ich die Diagnose Vorhanden-

sein von Rosenkranz bzw. Epiphysenanschwellungen gestellt habe. Ich habe absichtlich diese Diagnose gestellt, schon wenn die Auftreibungen so unbedeutend waren, dass ich sehr in Zweifel darüber bin, ob auch andere Kliniker der Auffassung sein würden, dass die fraglichen Auftreibungen das Normale überschritten. In dieser Arbeit bezeichne ich einen solchen, etwas zweifelhaften Grad von Auftreibungen mit  $\pm$ . Alle Auftreibungen von grösserer Intensität, Auftreibungen also von solchem Grad, dass kein Kliniker über deren Deutung in Zweifel sein würde, werden hier mit  $+$  bezeichnet.

Überprüfen wir nun diejenigen 40 Fälle, die prophylaktisch behandelt worden waren und die trotzdem Auftreibungen an den Rippenenden oder an den Epiphysenknorpeln bzw. beiderlei zeigten, so gibt es unter diesen 40 Fällen nur 2, wo die Auftreibungen das Zeichen  $+$  erhalten haben. Die anderen 38 haben nur das Zeichen  $\pm$ . (Beide Fälle mit  $+$  gehören der Lebertrangruppe, unter den Vigantolfällen gibt es keinen solchen Fall.) Unter den 42 Fällen in der Kontrollgruppe, welche Rosenkranz oder Epiphysenanschwellungen bzw. beiderlei gezeigt haben, finden wir nicht weniger als 18  $+$  als Zeichen für diese Anschwellungen. Auf der Gesamtzahl behandelter Fälle, d. h. 129, finden wir also nur 2  $+$ , während von 79 Kontrollen 18 das Pluszeichen haben. Hieraus geht hervor, dass die spezifische prophylaktische Behandlung die Frequenz und Intensität der Auftreibungen an den Rippenenden und Epiphysen intensiv herabgesetzt hat.

Die Einwirkung der spezifischen Behandlung auf die osteochondrale Knochenbildung wurde indessen auch durch Röntgenuntersuchungen kontrolliert. An insgesamt 110 von den 129 prophylaktisch behandelten Fällen wurden, nachdem die Kinder das Alter von ca. 4 Monaten erreicht hatten, Röntgenaufnahmen von dem rechten Handgelenk gemacht, jedes Mal wo die Kinder sich zur klinischen Untersuchung einstellten. Von allen diesen 110 Fällen zeigte nur 1 Fall das Bild einer *leichten* Rachitis (nähere Angaben über diesen Fall finden sich in der Fussnote auf S. 25). Von insgesamt 59 Kontrollfällen, welche nach denselben Regeln röntgenphotographiert

wurden, zeigten 4 Fälle im Röntgenbilde wenigstens ein Mal ausgeprägte oder intensive rachitische Veränderungen; 6 Fälle zeigten wenigstens ein Mal leichte, aber deutliche rachitische Veränderungen und in 2 Fällen waren die Veränderungen so unbedeutend, dass die röntgenologische Diagnose als unsicher bezeichnet wurde.

Oben wurde gesagt, dass in der vorliegenden Arbeit das Zeichen  $\pm$  verwendet worden ist, wenn ich von der subjektiven Meinung war, dass die Auftreibungen an den Rippenenden und Epiphysen das Normale überschritten hatten, dass ich es aber wohl als möglich halte, dass andere Kliniker solche Auftreibungen noch als in den Rahmen für das Normale fallend bezeichnet hätten. Das hier mitgeteilte Ergebnis der Röntgenuntersuchungen würde also diesen anderen Klinikern im grossen Ganzen mir gegenüber Recht gegeben haben, weil die Mehrzahl der Fälle, wo ich klinisch über das Normale gehende Auftreibungen diagnostiziert habe, im Röntgenbilde keine Veränderungen gezeigt haben. Doch ist hier darauf hinzuweisen, dass verschiedene Autoren hervorgehoben haben, dass die Röntgenuntersuchung der Diaphys-Epiphysgrenzen negativ ausfallen kann, trotz dem Vorhandensein daselbst von sicheren rachitischen Veränderungen. Man weiss aber schon früher zu Genüge, dass die verschiedenen Methoden, die Rachitis zu diagnostizieren, bei weitem nicht immer dasselbe Resultat geben, was auch in meinem vorliegenden Material hervortritt, indem hier die röntgenologischen Bilder (des Handgelenks) und die klinischen Befunde an den Rippenenden und an den Epiphysenknorpeln (der unteren Extremitäten) oft widersprechend sind. In der hier vorliegenden Diskussion ist dies aber von geringerer Bedeutung. Die Hauptsache ist, dass sowohl die klinische wie die röntgenologische Untersuchung meines Materials deutlich zeigt, dass die spezifische Behandlung hier dem Entstehen rachitischer Veränderungen an den Knorpel-Knochengrenzen kräftig entgegengewirkt hat, gleichzeitig damit dass dieselbe keine Spur auf die Entstehung oder auf den Verlauf des supraoccipitalen Craniotabes eingewirkt hat.

Das vorliegende Material gibt indessen weitere Beweise

dafür ab, dass die supraoccipitale Craniotabes nichts mit Rachitis zu thun hat. Falls diese Craniotabes ein rachitisches Phänomen wäre, so müsste wohl unter Kindern, welche alle Craniotabes haben oder während einer langen Beobachtungszeit einmal gehabt haben, Rosenkranz und Epiphysenaufreibungen öfter vorhanden sein oder gewesen sein als unter ein gemischtes Material von Kindern (also unter Kindern, die nicht mit Hinsicht auf das Vorhandensein oder Fehlen von Craniotabes gruppiert worden sind). Wäre Craniotabes ein rachitisches Symptom, so müsste weiter unter Kindern, die alle Rosenkranz oder Epiphysenanschwellungen zeigen oder gezeigt haben, Craniotabes öfter vorhanden sein oder vorhanden gewesen sein als in einem gemischten Material (d. h. unter Kindern, die nicht mit Hinsicht auf das Vorkommen oder Fehlen von Rosenkranz und Epiphysenaufreibungen) gruppiert worden sind.

Mein Material zeigt nun folgendes (siehe Tabelle 2). Unter den insgesamt 84 Fällen von Craniotabes, die in den lebertran- und vigantolbehandelten Gruppen vorhanden waren, hatten am Ende der Beobachtungszeit 25 Rosenkranz bzw. Epiphysenanschwellungen gezeigt, was einer Perzentziffer von 29,8 % Fälle von Rosenkranz bzw. Epiphysenanschwellungen unter diesen 84 behandelten Craniotabeskinder entspricht. Aber die entsprechende Ziffer für sämtliche behandelten Kinder (also die behandelten Kinder ohne Rücksicht darauf, ob sie Craniotabes gezeigt hatten oder nicht = 129 Fälle) ist 31,0 %, also praktisch genommen identische Ziffern.

Wenn man aus dem ganzen spezifisch behandelten Materiale diejenigen Fälle auswählt, welche Rosenkranz bzw. Epiphysenanschwellungen oder beiderlei gezeigt haben, so erhält man die Ziffer 40. In dieser Gruppe von 40 Fällen kommt Craniotabes vor in 25 Fällen = 62,5 %. In dem spezifisch behandelten Totalmateriale (also in dem spezifisch behandelten Material ohne Aufteilung in Fälle mit bzw. ohne Auftreibungen an den Knochenenden = 129 Fälle) ist die Craniotabesfrequenz 65,8 %, also praktisch genommen dieselbe Ziffer.

Eine Zusammenstellung betreffs der Frequenz von rachitischen Auftreibungen an den Enden der langen Röhrenkno-

chen bei unbehandelten Fällen, die Craniotabes gezeigt hatten, gibt die Ziffer 54,3 %, währenddem die entsprechende Ziffer für das ganze unbehandelte Material (also das unbehandelte Material ohne Aufteilung in Fälle mit und ohne Craniotabes = 79 Fälle) 53,2 % ist, also auch hier identische Ziffern.

Die Zusammenstellung über die Frequenz von Craniotabes bei unbehandelten Kindern, die Rosenkranz bezw. Epiphysenaufreibungen dargeboten hatten, giebt 59,5 %, während die entsprechende Ziffer für das ganze unbehandelte Material (also das Kontrollmaterial ohne Aufteilung in Fälle mit bezw. ohne Aufreibungen an den Knochenenden = 79 Fälle) 58,2 % ist. Also auch hier praktisch genommen dieselbe Craniotabesfrequenz in der ausgewählten Gruppe, wo alle Kinder Aufreibungen an den Knochenenden haben, wie in der ganzen Kontrollgruppe.

Alles das Gesagte zeigt, dass die Craniotabes eine Erscheinung ist, die in keinem nachweisbaren Zusammenhange mit der Rachitis steht.

In Anschluss an die Auseinandersetzung über die Skelettveränderungen bei den behandelten und den unbehandelten Fällen kann auch folgender Detail von Interesse sein, nämlich die Frage von dem Vorkommen von Thoraxdeformitäten bei den behandelten und den unbehandelten Fällen. Die Frage wird durch Tabelle 3 illustriert. Von 79 unbehandelten Kontrollfällen zeigten 7 und von 129 behandelten Fällen zeigten 8 Thoraxdeformitäten. In keinem Falle, weder in der einen noch in der anderen Gruppe, waren diese Deformitäten hochgradig, aber doch so deutlich, dass ein jeder aufmerksamer Kliniker die Veränderungen als eine leichte HARRISON'sche Furche oder als eine ähnliche rachitische Deformität bezeichnet hätte. Von allen den 15 Fällen mit den angedeuteten Thoraxveränderungen zeigte nur 1 rachitische Röntgenveränderungen am Handgelenk, welche Veränderungen leicht waren und bald ausheilten (der Fall, welcher diese Veränderungen zeigte, ist in der Tabelle 3 mit \* vorgemerkt; er ist der einzige Fall unter den behandelten Fällen, der überhaupt röntgenologische Rachitisveränderungen dargeboten hat; vergl. Fussnote S. 25).



Die Tabelle 3, die auch angibt, wie die vorliegenden Thoraxdeformität sich mit anderen Skelettveränderungen kombinierte, dürfte indessen mit Sicherheit so zu deuten sein, dass der Thorax bei Säuglingen (leichte) Deformitäten darbieten kann, die bisher als rachitische gedeutet worden sind, die aber wenigstens oft nichts mit Rachitis zu tun haben. Dies ganz besonders falls man die Tabelle 3 mit demjenigen vergleicht, was oben angeführt wurde bezüglich meiner Diagnosen Rosenkranz und Epiphysenanschwellungen.

Tabelle 3.

	Zahl	Davon mit Thoraxdeformität	Ausser der Thoraxdeformität						
			keine Skelettveränderungen	Craniotabes	Craniotabes + Rosenkranz	Craniotabes + Epiphysenanschwellungen	Craniotabes + Rosenkranz + Epiphysenanschwellungen	Rosenkranz	Epiphysenanschwellungen
Unbehandelte Kontrollfälle . . . . .	79	7	—	—	5	1	—	—	1
Behandelte Fälle . . . . .	129	8	1	2	2	—	1	1	1*

Die hier vorliegenden Gesamtergebnisse sind um so zuverlässiger, weil ich am genauesten eine Selbstsuggestion bei den klinischen Untersuchungen zu vermeiden gesucht habe. Um zum Beispiel zu vermeiden, dass die behandelten Fälle klinisch genauer untersucht wurden als die unbehandelten, so habe ich erst nachdem alle klinischen und röntgenologischen Untersuchungen abgeschlossen waren, nachgesehen, welche Mütter und Kinder unter spezifischer Behandlung gestanden sind und welche als Kontrollfälle gedient hatten.

Die oben angeführten Ergebnisse zeigen natürlicherweise nicht, dass die Rachitis nicht zuweilen Craniotabes hervorrufen kann. Was sie mit Sicherheit zeigen ist, dass die Craniotabes wenigstens im der überwältigenden Anzahl Fälle nichts

mit Rachitis zu tun hat und dass eine Craniotabes allein niemals für die Diagnose Rachitis verwendet werden darf.

Man fragt sich natürlicherweise, welche die Ursache zu all diesen unzähligen Fällen von Craniotabes sein kann, welche mit Rachitis nichts zu tun haben. Dabei ist nun anfangs zu bemerken, dass eine supraoccipitale Craniotabes in ca.  $\frac{2}{3}$  aller meiner Fälle beobachtet wurde und dies obwohl bei weitem nicht alle Kinder so oft wie jeden Monat untersucht werden konnten, woraus folgt, dass sicher eine gewisse, nicht näher zu bestimmende Zahl von Fällen wegen schneller Rückbildung der Weichheit der Beobachtung entgangen ist. Weiter ist zu bemerken, dass die genannte Frequenzziffer erhalten wurde, obwohl ich so strenge Forderungen für die Diagnose Craniotabes stellte, als oben angegeben wurde. Würde man weniger strenge Forderungen für die Diagnose Craniotabes stellen und würde man, wie dies die meisten Verfasser tun, als Craniotabes auch solche Fälle rechnen, wo die Weichheiten nur zu den Suturen- und Fontanellenrändern lokalisiert sind oder wo nur grosse Weite der Fontanellen und Suturen vorliegt, so würde ausschliesslich dadurch die Craniotabesfrequenz sicher mit weiteren 10 oder 20 % oder noch mehr steigen.

Meine Ziffern wurden an einem Material erhalten, das nur in sehr geringer Frequenz nennenswerte Krankheiten dargeboten hat. Die unvergleichlich Meisten der Kinder (sowohl der behandelten wie der unbehandelten) sind während ungefähr der ganzen Laktationsperiode an der Brust ernährt worden oder auch hatten sie während eines sehr absehbaren Teiles des ersten Lebensjahres Allaitement mixte. Die spezifisch behandelten Kinder hatten ausschliesslich die Brust während durchschnittlich  $19\frac{1}{2}$  Wochen und ausserdem Allaitement mixte während durchschnittlich 11 Wochen. Die entsprechenden Ziffern für die Kontrollkinder sind  $18\frac{1}{2}$  Wochen und 10 Wochen. In diesen Durchschnittsziffern sind die vereinzelt ausschliesslich artifiziell ernährten Kinder eingerechnet.

Bei Berücksichtigung aller der genannten Verhältnisse kann ich nicht mit ABELS einstimmen, wenn er sagt, dass man schon aus dem Grunde nicht von physiologischer Craniotabes

sprechen kann, weil die Craniotabes nur bei einer Minorität von allen Kindern vorkommt. In Wirklichkeit kommt die (supraoccipitale) Craniotabes bei einer grossen, ja vielleicht bei der überwältigenden Majorität aller Kinder vor.

Wie soll man aber die Entstehung dieser supraoccipitalen Craniotabes erklären, die man vielleicht doch nicht als ein ganz normales und wünschenswertes Phänomen betrachten will, wenn es auch nicht eigentlich krankhaft ist. Das Wahrscheinliche ist wohl, dass wir es hier mit einer durch mechanischen Druck auf den Schädel hervorgerufenen Erscheinung zu tun haben. Seit ELSÄSSER haben ja auch diejenigen Verfasser, welche der Meinung sind, dass die fragliche Craniotabes auf Rachitis beruht, hervorgehoben, dass der mechanische Druck (der Druck des Gehirns gegen die Schädelknochen oder, wenn man lieber so will, der Druck des Schädels gegen die Unterlage bzw. die Einklemmung der Schädelknochen zwischen dem Gehirn und der Kopfunterlage) während der langen Zeiten, wo das Kind die Horizontallage einnimmt, grosse Bedeutung hat für die Manifestierung des rachitischen Prozesses in Form von Hinterhauptsweichheit. Man kann sich aber sehr wohl denken, dass derselbe Druck zu supraoccipitalen Weichheiten nicht rachitischer Natur führen kann. Dieser Druck kann ganz einfach zu einer Hypoplasie der Knochenplatten führen, zu einer Beschränkung der Knochenbildung in den dem Druck ausgesetzten Knochen teilen (zu einer Herabsetzung der Zahl und der Dimensionen der sonst normal gebauten Knochenbälkchen). Tritt eine solche Beschränkung ein, währenddem die Resorption des Knochengewebes in normaler Weise und in normaler Umfangung vor sich geht, so kann man kaum von einem in strenger Bemerkung pathologischen Vorgang sprechen. Vielleicht könnte man von einer »hypoplastischen« Craniotabes sprechen, falls jemand einen solchen Ausdruck mehr ansprechend finden würde, als die Bezeichnung »physiologische« Craniotabes.

Man könnte ja meinen, dass die Natur die Säuglinge in einer weniger befriedigenden Weise ausgerüstet hat, wenn ausschliesslich anhaltende Horizontallage eine Erweichung gewisser Knochen hervorruft, welche das in vielen Hinsichten

wichtigste aller Organe zu schützen haben. Die Natur hat aber vielleicht gar nicht gemeint, dass die Menschenkinder während eines so grossen Teiles der ersten Lebenszeit die Horizontallage einnehmen sollen, wie dies jetzt unter civilisierten Völkern geschieht. Das ganz physiologische ist vielleicht, dass der Säugling nach dem Alter von 3—4 Monaten während absehbarer Teile des Tages in mehr vertikaler bezw. sitzender Stellung in dem Rücksack der Mutter getragen wird!? Eine eingehende Kenntnis darüber, wie sich die angedeutenden Momente unter wilden Völkern verhalten, würde offenbar Interesse haben.

Wenn es nun möglich ist, die Weichheiten des Hinterkopfes (die supraoccipitale Craniotabes) als eine Hypoplasie zu erklären, hervorgerufen durch einen bei Horizontallage wirkenden Druck auf die Knochenplatten, so kann eine solche Erklärung nicht für die anderen postnatal entstehenden Weichheiten des Gehirnschädels angewandt werden. Ich denke dabei besonders an die so gewöhnlichen Weichheiten in den Suturen- und Fontanellenrändern, sowie an die so oft bedeutenden Dimensionen der Suturen und Fontanellen. Selbstverständlich können die fraglichen Phänomene das eine oder das andere Mal auf Rachitis beruhen. Für meinen eigenen Teil glaube ich und zwar besonders auf Grund der Beobachtungen an meinem eigenen Material, dass man es hier in der Regel mit Variationen zu tun hat, die in die physiologischen Grenzen fallen. Bis das Gegenteil bewiesen worden ist, halte ich dafür, dass man im Säuglingsalter mit mehreren verschiedenen *physiologischen* Variationen in der Fertigkeit des Schädels zu rechnen hat, nämlich A) harter Schädel mit den 2 Unterformen geschlossener und offener; B) weicher Schädel mit den 2 Unterformen geschlossener und offener und C) Mischformen. Die A-Form erscheint mit dicken, harten Knochenrändern (in dieser A-Form sind wahrscheinlich die Knochenplatten in ihrer ganzen Ausdehnung hart und dick). Wenn bei der A-Form die Knochenränder dicht an einander liegen (die Suturen haben dann minimale Weite oder Suturenspalten fehlen ganz, weil die Knochenränder mit einander fest verwachsen sind, wobei die

Fontanellen dann auch relativ klein sind), so ist der Schädel hart und geschlossen. Wenn bei der A-Form die Knochenränder weit von einander liegen (die Suturen und Fontanellen sind dann weit, obwohl von dicken, harten Rändern begrenzt), so kann der Schädel als hart und offen bezeichnet werden. Sind die Knochenplatten dabei gegeneinander stark verschiebbar, so liegt ein sogen. plastischer Schädel vor.

Bei der B-Form sind die Knochenränder in grösserer oder geringerer Breite von den Suturen und Fontanellen dünn und elastisch oder ganz weich. Wahrscheinlich sind dabei die Knochenplatten in ihrer ganzen Ausdehnung dünn. Man kann annehmen, dass hier eine mehr weniger ausgeprägte Sparsamkeit in der Zahl und in den Dimensionen der Knochenbälkchen vorliegt und zwar ganz besonders in den Randteilen der Knochenplatten. Wenn bei der B-Form die mehr weniger weichen, aber doch Knochenbälkchen enthaltenden Ränder dicht an einander liegen (die Fontanellen sind dann relativ klein und die Suturenöffnungen schmal oder ganz aufgehoben wegen Ausfüllung mit weichem Knochengewebe), so liegt ein weicher geschlossener Schädel vor. Hört die Knochenbildung auf wesentlichen Abstand von der Mitte der Suturen und Fontanellen auf (die Suturen und Fontanellen haben dann weite, ganz membranöse, gegen die weichen Randteile der Knochenplatten oft mehr weniger undeutlich abgegrenzte Flächen), so liegt ein weicher offener Schädel vor.

C, Mischformen, entstehen, wenn gewisse Teile des Schädeldgewölbes einem der besprochenen Typen und andere Teile desselben einem anderen Typus gehören.

Zu verschiedenen Zeiten kann derselbe Schädel verschiedenen Typus zeigen. Ob die meisten Fälle von supraoccipitaler Craniotabes sich bei Kindern mit weichem Schädel entwickeln (vergleich hier ABELS), ist wohl nicht erwiesen, lässt sich aber denken.

Die obenstehende Untersuchung liefert keinen Beitrag zu der Frage, wie oft und ob überhaupt eine rachitische Craniotabes vorkommt. Dass eine solche unter allen Umständen eine relativ weniger gewöhnliche Erscheinung ist, dürfte nach dem

Gesagten unzweifelhaft sein. Unzweifelhaft ist auch, dass alle bisherigen Statistiken über das Vorkommen von Rachitis in verschiedenen Weltteilen und Ländern, bei verschiedenen Rassen und Völkern und in verschiedenen sozialen Schichten desselben Volkes sehr unzuverlässig sind. Hat man doch bei diesen Statistiken wohl immer auch eine isolierte Schädelweichheit (Hinterkopfweichheit, event. nur Weichheit der Suturen- und Fontanellenränder bezw. grosse Weite der Suturen und Fontanellen) ohne andere Skelettveränderungen als Rachitis gedeutet. Offenbar müssen die Rachitisstatistiken wegen des oben Angeführten ganz neu bearbeitet werden.

Die Frage nach der Stellung der Craniotabes in pathogenetischer Hinsicht hat nicht nur theoretisches Interesse, sondern auch eine ausserordentlich grosse praktische Bedeutung und zwar in unserer Zeit noch sehr viel mehr als früher. Gegenwärtig kann man ja mit grösster Sicherheit die Rachitis vorbeugen oder heilen. Wenn die Craniotabes im grossen ganzen ein rachitisches Phänomen ist, so wird schon dadurch indiziert, dass so gut wie alle Kinder einer frühen prophylaktischen antirachitischen Behandlung unterzogen werden. Im gegengesetzten Falle muss eine solche allgemein durchgeführte Behandlung als irrationell erscheinen. Eine Stellungnahme in der angedeuteten Hinsicht erscheint besonders wichtig auch deshalb, weil eine antirachitische Behandlung, und besonders eine langdauernde prophylaktische solche Behandlung, nach neueren Untersuchungen vielleicht nicht ein ganz gleichgültiger Eingriff ist (vergleiche HERLITZ, JUNDELL und WAHLGREN).

### **Zusammenfassung.**

Nach einem geschichtlichen Überblick über die Craniotabesfrage wird über die eigenen Untersuchungen berichtet. 101 Mütter wurden vor der Entbindung während einer Zeit von 1 bis 18 Wochen, durchschnittlich während 69,2 Tage, mit Lebertran antirachitisch behandelt; 27 Mütter wurden vor der Entbindung während einer Zeit von 3 bis 15 Wochen, durch-

schnittlich während 70,2 Tage, mit Vigantol behandelt. Nach der Entbindung wurden die Kinder aller dieser Mütter, 129 an Zahl (1 Zwillingpaar), auch einer antirachitischen Behandlung mit Lebertran bzw. Vigantol unterworfen. Die Behandlung der Kinder wurde ununterbrochen fortgesetzt bis zu erreichtem Alter von 15 Monaten, falls sie so lange beobachtet werden konnten. Nur vereinzelte Kinder waren unter  $\frac{1}{2}$  Jahr alt, als die Untersuchung abgeschlossen wurde. (Die Untersuchung fing im Frühling 1926 an und wurde im Sommer 1930 abgeschlossen.) Gleichzeitig mit der prophylaktischen antirachitischen Behandlung wurden die Mütter bzw. die Kinder mit frischem Citronensaft auch prophylaktisch antiscorbutisch behandelt. Als Kontrollen wurden 78 Mütter und ihre 79 Kinder (1 Zwillingpaar) benutzt, deren Geburt hinsichtlich der Zeit einigermaßen mit der Geburt der behandelten Kinder zusammenfiel. Sowohl die Gruppe der behandelten wie die Gruppe der unbehandelten Mütter und Kinder verblieben, abgesehen von der Entbindungs- und Puerperalzeit, in ihren Heimen.

Das Untersuchungsmaterial gehörte sowohl betreffs der behandelten Fälle wie der unbehandelten Kontrollfälle derselben sozialen Schicht, im grossen Ganzen der mittelguten Arbeiterklasse. Die Mütter und die Kinder standen in ihren Heimen während der ganzen Untersuchungszeit unter regelmässiger sachverständiger Beobachtung seitens einer in Kinderpflege besonders gut ausgebildeten Schwester. Die Ernährung und Pflege der Kinder folgten in beiden Gruppen denselben Regeln. Die natürliche Ernährung wurde nach Möglichkeit durchgeführt, was daraus hervorgeht, dass die spezifisch behandelten Kinder ausschliesslich an der Brust während durchschnittlich  $19\frac{1}{2}$  Wochen und in Anschluss daran durch Allaitement mixte während durchschnittlich 11 Wochen ernährt wurden. Die entsprechenden Ziffern für die Kontrollkinder sind  $18\frac{1}{3}$  Wochen und 10 Wochen.

Die Menge Lebertran, welche von den behandelten Müttern vor der Entbindung eingenommen wurde, schwankte zwischen 200 und 3,350 gr. Die Durchschnittsmenge war



1,183 gr. Die von den vigantolbehandelten Müttern genommene Menge Vigantol schwankte zwischen 10 und 80 kbcm, die Durchschnittsmenge war 43 kbcm pro Mutter. (Das Vigantolpräparat war das zuerst von der Firma Merck in den Handel gebrachte Präparat, das ungefähr 5 Mal so stark war als das spätere, standardisierte Präparat derselben Firma.)

Die mit Lebertran behandelten Kinder erhielten täglich im ersten Lebensmonate 1, im zweiten Lebensmonate 2, im dritten Lebensmonate und später 3 Theelöffel Lebertran. Die vigantolbehandelten Kinder erhielten täglich im ersten Lebensmonate 2, im zweiten Lebensmonate 4 und im dritten Lebensmonate sowie später 6 Tropfen Vigantol. (Anfangs erhielten auch die Kinder von dem älteren Präparate Mercks; später erhielten sie doch das neuere, standardisierte Präparat dieser Firma; von diesem letzteren Präparat wurde gegeben im ersten Lebensmonate 2, im zweiten Lebensmonate 4 und im dritten Lebensmonate sowie später 5 Tropfen täglich.)

Die Kinder wurden mit regelmässigen Zeiten klinisch und im Allgemeinen auch röntgenologisch untersucht.

Die Zusammenstellungen zeigen Erweichungen an der Schädelkuppe (im grossen ganzen wohl mit den »Kuppenerweichungen« WIELAND's zusammenfallend) in 25,3 % der unbehandelten Kontrollkinder und in 34,9 % der spezifisch antirachitisch behandelten Kinder.

Unter den Kontrollkindern kam *supraoccipitale Craniotabes* in 58,2 % der Fälle vor, währenddem die entsprechende Ziffer für die behandelten Kinder 65,8 % war. Die spezifische Behandlung hatte also nicht im geringsten Maasse vorbeugend gegen Craniotabes gewirkt. Die Frequenzziffern für die supraoccipitale Craniotabes besagen, dass zirka  $\frac{2}{3}$  aller Kinder, die unter gewöhnlichen, recht guten Verhältnissen leben, auch solche die einer energischen prophylaktischen antirachitischen Behandlung unterzogen werden, dieses Phänomen darbieten. Diese Ziffer erhält man auch, wenn man — wie dies bei der vorliegenden Untersuchung geschehen ist — bei der Diagnose Craniotabes ganz von auffallender Weite der Suturen und Fontanellen und von ausschliesslichen Randweichheiten der

Knochenplatten absieht und für diese Diagnose ausgeprägte Weichheit in absehbarer Entfernung von den Rändern fordert. Aber nicht nur die Totalfrequenz der Craniotabes ist gleich unter den behandelten und den unbehandelten Fällen. Auch bezüglich des Zeitpunktes für ihr erstes Auftreten, ihrer Frequenz in den verschiedenen Lebensmonaten und des Zeitpunktes für ihre Ausheilung besteht anscheinend vollständige Übereinstimmung. Dies spricht dagegen, dass Craniotabes ein rachitisches Phänomen sei.

Hierfür sprechen auch einige Zusammenstellungen, welche zeigen, dass *Kinder mit Craniotabes* nicht öfter solche andere Veränderungen am Skelett zeigen, die als rachitisch bezeichnet zu werden pflegen, als ein Durchschnittsmaterial von Kindern; und dass *Kinder mit solchen anderen Skelettveränderungen* nicht öfter Craniotabes darbieten als ein Durchschnittsmaterial von Kindern. Folgende Ziffern wurden gefunden. Solche *spezifisch behandelte Kinder*, welche supraoccipitale Craniotabes darboten, zeigten Rosenkranz bzw. Epiphysenanschwellungen bzw. beiderlei in 29,8 % der Fälle; die entsprechende Ziffer für sämtliche behandelte Fälle war 31,0 %. Solche spezifisch behandelte Kinder, welche Rosenkranz bzw. Epiphysenaufreibungen bzw. beiderlei darboten, zeigten eine Craniotabesfrequenz von 62,5 %; die entsprechende Ziffer für das ganze behandelte Material war 65,8 %.

*Unbehandelte Kinder* mit supraoccipitaler Craniotabes zeigten Rosenkranz bzw. Epiphysanschwellungen bzw. beiderlei in 54,3 % der Fälle; die entsprechende Ziffer für das ganze unbehandelte Material ist 53,2 %. Unbehandelte Kinder mit Rosenkranz bzw. Epiphysanschwellungen bzw. beiderlei zeigten supraoccipitale Craniotabes in 59,5 %; die entsprechende Ziffer für das ganze unbehandelte Kontrollmaterial war 58,2 %.

Also überall praktisch genommen identische Ziffern. Diese Ziffern sind um so mehr beweiskräftig, weil die Untersuchung sonst, auch die röntgenologische zeigt, dass die spezifische Behandlung, wenn man von der Craniotabes absieht, kräftig anti-rachitisch gewirkt hatte.

Das Endergebnis des Gesagten bleibt also, dass die Craniotabes, wenigstens in der grossen Mehrzahl der Fälle, nicht als ein krankhaftes, rachitisches Phänomen gedeutet werden darf, sondern eher als ein physiologisches oder als ein einfach hypoplastisches Phänomen aufzufassen ist.

### Literatur.

- ABELS: Zeitschr. für Kinderheilk., Bd. I., 1930.  
 ABELS und KARPLUS: Zeitschr. für Kinderheilk., Bd. XXXIV, 1927.  
 BARENBERG-BLOOMBERG: Amer. journ. dis. of Child., Bd. XXVIII, 1928.  
 BOHN: Jahrb. für Kinderheilk., Bd. XXII, 1885.  
 COMBY: Arch. de médecine des Enfants, Bd. XXIX, 1926.  
 COZZOLINO: Ref. Centralbl. für Kinderheilk., Bd. XXII, 1928.  
 ELSÄSSER: Der weiche Hinterkopf, Stuttgart und Tübingen, 1843.  
 Friedleben, Jahrb. für Kinderheilk., Bd. III, 1860.  
 KÄTE FUERST: Monatsschr. für Kinderheilk., Bd. XXXVIII, 1928.  
 GYÖRGY: Die Behandl. u. Verhütung der Rachitis und Tetanie, Berlin, 1929.  
 HAVERSCHMIDT: Ref. Centralbl. für Kinderheilk., Bd. XVII, 1925.  
 HERLITZ-JUNDELL-WAHLGREN: Acta paed., Bd. VIII, 1929.  
 ALFRED HESS-UNGER: Amer. Journ. dis. Child., Bd. XXII, 1922.  
 HÖJER: Acta paed., Bd. V, 1925.  
 HOTTINGER: Über die Aufzucht frühgeborener Kinder etc., Berlin, 1928.  
 JUNDELL: Acta paed., Bd V 1925, Bd VII 1927, Bd VIII 1929.  
 JUNDELL-MAGNUSSON: Acta paed., Bd IX, 1929.  
 KASSOWITZ: Wiener med. Jahrb., 1880—1881, 1884; Jahrb. für Kinderheilk., Bd. LXIX, 1909, Bd. LXXV, LXXVI, 1912, Bd. LXXVII, 1913.  
 MARFAN: Le Nourrisson, Bd XV, 1927.  
 MOORE-DENNIS: Amer. journ. dis. Child., Bd. XXX, 1925.  
 POMMER: Unters. über Osteomalacie und Rachitis, Leipzig, 1885.  
 REYER-SCHMAUCKS: Archiv für Kinderheilk., Bd. LXXV, 1925.  
 RITTER VON RITTERSHAIN: Die Pathol. und Therapie der Rachitis, Berlin, 1863.  
 ROSENSTERN: Zeitschr. für Kinderheilk., Bd. XXXII, 1922.  
 ROSENSTERN-BRUNS: Zeitschr. für Kinderheilk., Bd. XLVI, 1928.  
 SCHMOBL: Ergebnisse für innere Med. und Kinderheilk., Bd. IV, 1909.  
 TISDALL: Amer. journ. dis. Child., Bd. XXIV, 1922.  
 WIELAND: Jahrb. für Kinderheilk., Bd. LXVII, 1908, Bd. LXX, 1909, Bd. LXXXIV, 1916; Ergebn. für inn. Medizin und Kinderheilk., Bd. VI, 1910; Fortschr. der Medizin, Bd. XLV, 1927.  
 WILSON-SELDOWITZ: Amer. journ. dis. of Child., Bd. XXIX, 1925.  
 YLPPÖ: Zeitschr. für Kinderheilk., Bd. XXIV, 1919.

## L'évolution de l'intelligence des jumeaux.

Par

**CARL LOOFT.**

(Bergen — Norvège).

Depuis beaucoup d'années quelques neuro-psychiatres ont indiqué le rapport assez singulier entre la gémellité et les troubles intellectuels. LANGDON DOWN<sup>1</sup> en Angleterre a trouvé deux jumeaux sur cent imbéciles et il a discuté la question. L'illustre neuro-psychiatre français BOURNEVILLE<sup>2</sup> a dit: »Très souvent on observe de la gémellité chez la mère d'un enfant imbécile de même qu'un enfant imbécile très souvent est un jumeau.» M. BOURNEVILLE ne pouvait pas s'en expliquer le vrai rapport. Moi<sup>3</sup> j'ai traité la même question en 1897. Sur 278 imbéciles examinés j'ai trouvé le nombre de jumeaux de 4,6 pct. Dans la même période le nombre de jumeaux nés-vivants dans les mêmes départements du pays était de 1,35 pct. Alors j'en conclu, que les causes de cette fréquence de troubles intellectuels chez des jumeaux étaient des exogènes — comme la grossesse, l'état de la mère pendant celle-ci, l'accouchement, du rachitisme etc. Pendant les dernières années plusieurs auteurs ont porté leur attention sur cette question; ils ont de préférence étudié l'hérédité de l'imbécillité. — Ici je ne veux citer que le mémoire de M. JENS CHR. SMITH.<sup>4</sup> Sur 6689 imbéciles

<sup>1</sup> Mental affections of childhood and youth London 1887 et Lancet 1862.

<sup>2</sup> Recherches cliniques et thérapeutiques sur l'épilepsie, l'hystérie et l'idiotie. Paris 1896.

<sup>3</sup> Kliniske og etiologiske studier over psykiske udviklingsmangler hos barn. Bergen 1897.

<sup>4</sup> Aandssvaghedens Årsagsforholde belyst ved Undersøgelser av Tvillingen. Kjøbenhavn 1929.

en Danemark il a trouvé 122 jumeaux, c.v.d. seulement 1,82 p.ct., d'ailleurs on trouve dans la population danoise 1,56 p.ct. nés-vivants. M. SMITH cite des recherches de M. HERDERSCHËE celui-ci a trouvé à Amsterdam en examinant 2901 enfants arriérés 3,5 jumeaux p.ct., ailleurs la gémellité à Amsterdam était de 1,5 p.ct. nés-vivants. Je reviendrai sur ces deux travaux plustard.

**Mes recherches statistiques personnelles sur la fréquence des jumeaux parmi les imbéciles et les enfants arriérés.**

I.

Des jumeaux parmi les enfants arriérés (débilité mentale, IQ = 85—70).

J'ai examiné 703 écoliers, qui étaient en retard dans leur classe, 447 garçons et 256 filles. J'ai trouvé une débilité mentale chez 300 garçons, dont 13 étaient des jumeaux: 4,67 p.ct.; les 147 étaient normaux, dont 4 étaient des jumeaux: 2,72 p.ct. 199 des 256 filles étaient débiles, dont 4 étaient des jumelles: 2,02 p.ct.

Parmi les 57 filles normales il y avait une jumelle: 1,8 p.ct.

Parmi 499 enfants débiles il y a donc 18 jumeaux: 3,6 p.ct.

Parmi les 204 normaux il y a 5 jumeaux: 2,5 p.ct.

Dans la même période on trouve à Bergen en moyenne 2,4 jumeaux p.ct. nés-vivants.

On voit, que le pourcent de jumeaux entre les enfant débiles est plus grand qu'on ne le trouve parmi des enfants normaux. Mes chiffres s'accordent assez exactement avec ceux de M. HERDERSCHËE. De même on voit, qu'il y a plus de jumeaux parmi les garçons débiles que parmi les filles.

II.

Des jumeaux parmi des imbéciles et des idiots (IQ < 70.)

Pour examiner cette question j'ai reçu du ministère de l'instruction publique les registres des imbéciles (et des idiots) nés au cours des années 1908—1918 dans les 4 diocèses Hamar, Tromsø, Trondhjem et Kristiania, en tout 785 registres

Diocèses	Imbéciles	Jumeaux	p.ct.
Kristiania . . . . .	379	8	2,1
Trondhjem . . . . .	183	1	0,5
Tromsø . . . . .	82	1	1,2
Hamar . . . . .	141	6	4,3

Parmi 785 imbéciles il y a donc 16 jumeaux: 2,0 p.ct., un pourcent, qui s'accorde assez bien avec celui de M. SMITH, qui a trouvé pour le Danemark 1,8 p.ct. — J'ai aussi examiné cette question pour 150 imbéciles à l'internat de Ekelund, où j'ai été médecin. Il y avait 4 jumeaux parmi 150 imbéciles: 2,7 p.ct.

Y a-t-il plus de jumeaux parmi les imbéciles que parmi les dans la même période nés-vivants?

J'ai examiné cela pour les 3 diocèses Hamar, Kristiania et Trondhjem et seulement pour les années 1914—1918.<sup>1</sup>

Diocèse Hamar	37 imbéciles — 2 jumeaux: 5,4 p.ct.
	33485 nés-vivants — 1003 —: 3 —
— Kristiania	84 imbéciles — 3 jumeaux: 3,6 —
	90810 nés-vivants — 2656 —: 2,9 —
— Trondhjem	34 imbéciles — 0 jumeaux: 0 —
	30437 nés-vivants — 816 —: 2,9 —

Ce n'est que pour les 2 diocèses Hamar et Kristiania que l'on trouve plus de jumeaux parmi les imbéciles que parmi les nés-vivants. Cependant je remarque fortement, que pour les nés-vivants les chiffres suscités sont exacts, pour les imbéciles ils doivent être compris avec quelque réserve. Le nombre des imbéciles indiqués au ministère de l'instruction publique est moindre que le nombre véritable. Beaucoup d'idiots ne sont pas indiqués et beaucoup d'imbéciles vont à l'école primaire surtout à la campagne mais aussi dans les villes sans être reconnus, ni indiqués. De même il faut se souvenir de la grande mortalité des jumeaux surtout des jumeaux imbéciles.

Ce que j'ai présenté au-dessus démontre, que les jumeaux sont plus fréquents parmi des enfants arriérés que parmi les normaux.

<sup>1</sup> D'après les publications annuelles sur le mouvement de la population norvégienne 1908—1918, éditées par le bureau statistique central d'Oslo.

Comme l'a remarqué M. BOURNEVILLE (o.c.) les jumeaux sont très souvent fréquents parmi les frères et sœurs d'un enfant imbécile sans être eux-mêmes des arriérés.

Mes observations personnelles ont donné des faits suivants:

### III.

Des jumeaux entre les frères et sœurs des arriérés.

A: Débilité mentale.

Parmi 538 écoliers examinés par moi pendant les années 1922—30 157 étaient normaux (IQ > 85); parmi leurs frères et sœurs il y avait 12 jumeaux: 7,6 p.ct. 381 étaient débiles (IQ < 85), parmi leurs frères et sœurs se trouvaient 40 jumeaux: 10,5 p.ct. Comme j'ai dit plus haut il y à Bergen en moyenne 2,4 jumeaux p.ct. nés-vivants.<sup>1</sup>

B. Imbécilité.

Parmi 816 imbéciles des diocèses suscités et de Finmarken 1917 et de Kristiansand 1911 — j'ai trouvé 64 jumeaux parmi les frères et sœurs: 7,8 p.ct.

Si j'établis un parallèle entre ce chiffre et le pourcent de jumeaux nés-vivants on verra une grande différence; les mêmes 3 diocèses, que j'ai examinés au-dessus et les mêmes années (1914—18) vont être employés.

Diocèse Kristiania:

90810 nés-vivants . . . . .	} 2,9 p.ct.
2656 jumeaux . . . . .	
81 imbéciles . . . . .	} 12,3 p.ct.
10 jumeaux parmi les frères et sœurs	

Diocèse Hamar:

33485 nés-vivants . . . . .	} 3 p.ct.
1003 jumeaux . . . . .	
37 imbéciles . . . . .	} 5,4 p.ct.
2 jumeaux parmi les frères et sœurs	

<sup>1</sup> Certainement ce chiffre est trop élevé parcequ'à Bergen comme dans d'autres plus grandes villes, où il y a une Maternité et des cliniques privées, beaucoup de femmes de la campagne et des petites villes voisines y accouchent.



Diocèse Trondhjem:

30437 nés-vivants . . . . .	} 2,9 p.ct.
876 jumeaux . . . . .	
34 imbéciles . . . . .	} 5,9 p.ct.
2 jumeaux parmi les frères et sœurs	

En moyenne il y a pour les 3 diocèses:

2,93 jumeaux pour cent nés-vivants et 7,9 pour cent parmi les frères et sœurs des imbéciles.

Déjà en 1897 j'ai appelé l'attention sur ce phénomène; alors j'ai trouvé parmi les frères et sœurs d'imbéciles au nombre de 278 52 jumeaux: 19,4 p.ct.

Je vais ici faire mention de quelques observations intéressantes.

1. Une mère a eu 12 enfants.  
No. 1 & 2 étaient jumeaux, No. 3 un imbécile, No. 4 & 5 jumeaux, No. 6 normal, No. 7 imbécile, No. 8 & 9 jumeaux, No. 10 & 11 jumeaux, No. 12 normal.
2. Une mère a eu 11 enfants, dont No. 1 & 2 jumeaux, No. 3 & 4 jumeaux, No. 6 imbécile, les autres étaient normaux.
3. Dans une famille il y avait 9 enfants, dont No. 5 & 6 jumeaux, dont l'un était imbécile.
4. Dans une famille avec 9 enfants No. 1 & 2 étaient jumeaux, de même No. 6 & 7, dont l'un était imbécile.
5. Une mère a eu 10 enfants, dont No. 3 & 4 jumeaux, No. 6 & 7 aussi jumeaux, dont l'un était imbécile.

#### IV.

Des jumeaux parmi les plus proches parents des débiles.

Parmi les plus proches parents des 381 débiles suscités il y avait 219 jumeaux: 57,5 p.ct.

Parmi les plus proches parents des 157 enfants examinés à la même époque il y avait 44 jumeaux: 28 p.ct., comme on voit une grande différence.

Pour les imbéciles je n'ai pu examiner la question; il n'y en avait pas de renseignements dans leurs registres. La question de la gémellité parmi les proches parents des aliénés et imbéciles etc. a été discutée pendant les dernières années.

KALMUS<sup>1</sup> a trouvé parmi les proches parents de 2839 psychopathes 292 jumeaux et 10 trijumeaux, parmi les frères et sœurs 60 p.ct. GRABE<sup>2</sup> a trouvé 30 p.ct.; parmi un grand nombre de normaux il n'a trouvé que 16,6 p.ct.

## V.

Place de l'imbécile parmi les frères et sœurs, où se trouvent des jumeaux.

J'ai des données pour 29 familles:

7 fois l'imbécile était placé justement  
 avant des jumeaux . . . . . 24,1 p.ct.  
 6 fois justement après des jumeaux . 20,7 p.ct.

Pour les autres 16 cas la place était très mobile.

Je me suis arrêté un peu sur cette question; l'état de la mère surtout après une grossesse gémellaire et une lactation fatigante pourrait avoir peut être une influence sur l'évolution de l'enfant suivant.

KIRSTEN UTHEIM TOVERUD et GUTTORM TOVERUD<sup>3</sup> ont étudié le métabolisme de chaux et de phosphore chez des femmes pendant la grossesse et la lactation et le rapport qui existe entre celui-là et l'ossification chez le fœtus et chez l'enfant. Un déficit est observé très souvent. L'importance de la chaux et du phosphore pour le système nerveux est assez bien connue. Pendant une grossesse gémellaire et la lactation suivante ces relations peuvent être encore plus graves. — De même c'est un fait, que des jumeaux se trouvent le plus souvent dans des familles riches en enfants. La gémellité dépend aussi de l'âge un peu avancé de la mère.

EUGENE SCHLESINGER<sup>4</sup> a d'après ses recherches trouvé que les enfants des familles riches en enfants ont l'intelligence retardée, un grand pourcent des enfants débiles étaient les

<sup>1</sup> Allgemein. Ztschrift f. Psychiatrie etc. 1905 et Ztbl. f. die gesamte Neurologie u. Psychiatrie. Bd. 34. H. 4. 1923 ref.

<sup>2</sup> Archiv f. Psychiatrie u. Nervenheilkunde. Bd. 65. 1922.

<sup>3</sup> Norsk Magazin for Lægevidenskap 1929 december.

<sup>4</sup> Arch. f. Kinderheilkunde 73. 1. 1923.

derniers d'une grande série d'enfants. Le cadet est toujours inférieur aux frères et sœurs.

Dans les 29 familles examinées par moi et suscitées il y avait en moyenne 8,6 enfants; dans les 14 moins que 8—6,2 en moyenne, et dans les 15 plus de 8 — en moyenne 10,8.

## VI.

Des neuroses, psychoses et de l'arriération chez les ascendants des familles où se trouvent des imbéciles et des jumeaux.

Dans les mêmes 29 familles suscitées je n'ai trouvé une tare héréditaire que chez 11: 37,9 p.ct.; dans deux cas seulement il y avait une hérédité directe des parents. Cependant les renseignements des registres officiels sur des phénomènes héréditaires sont toujours très incomplets.

## VII.

Le sort de l'autre jumeau examiné pour 20 couples de jumeaux imbéciles:

5 fois l'autre jumeau était mort (2 fois pendant les premiers  
6 mois)

2 — — — — mort-né

4 — — — — normal

9 — il n'y a pas de renseignements mais en ces cas il n'a pu être imbécile; sinon il aurait été signalé au ministère de l'instruction publique en même temps que le jumeau; quelquesuns sont peut être morts, et la mortalité de 7: 35 p.ct. est vraisemblablement trop petite. Une mortalité de 35 p.ct. montre, que la mortalité des jumeaux est toujours très grande.

Jamais les deux jumeaux n'étaient imbéciles; 10 appartiennent à des couples monosexués (6 garçons — 4 filles); 5 à des couples bisexués (3 garçons — 2 filles). Pour 5 le sexe de l'autre jumeau n'était pas indiqué.

Les chiffres suscités prouvent plutôt des causes exogènes que des causes héréditaires; mais ils sont trop peu nombreux pour avoir de l'importance. D'après mes recherches, dont j'ai rendu compte plus haut il est hors de doute, qu'il existe une

relation entre la gémellité et l'imbécillité (ou l'arriération); cette relation est mise en évidence par la fréquence de jumeaux parmi les imbéciles, la fréquence de jumeaux parmi les frères et sœurs des imbéciles de même que parmi les proches parents de ceux-ci. Une interprétation de cette relation est difficile. J'y reviderai plus tard.

Ces recherches ont aussi montré quelques observations intéressantes — comme la plus grande fréquence de jumeaux parmi les formes légères de l'imbécillité que parmi les formes graves; cela se montre aussi parmi les frères et sœurs des arriérés appartenant aux deux formes.

De même il apparaît, que parmi les formes graves l'un des jumeaux seulement est imbécile; cela parlerait en faveur d'une cause exogène.

Nous avons donc vu que les jumeaux sont fréquents parmi des arriérés; mais il sera d'importance aussi de voir combien d'arriérés il y a parmi un certain groupe de jumeaux; autrement dit si le nombre d'arriérés est plus grand parmi les jumeaux que parmi les enfants non jumeaux; ainsi la question sera mieux éclaircie et beaucoup de points étiologiques et cliniques peuvent être traités.

#### **Données cliniques et statistiques de l'étude de 64 couples de jumeaux.**

Ces couples sont recueillis pendant les dernières années en partie dans ma clientèle en partie dans les écoles de Bergen; plusieurs sont suivis dès la naissance. Leur intelligence a été examinée par la méthode de Binet-Simon modifiée par M. Terman.

Il y a 64 couples de jumeaux — 128 jumeaux  
et 2 — de trijumeaux — 6 —

en somme 134 jumeaux

dont 19 étaient morts; les examinés sont donc 115.

28 couples de jumeaux monosexués, dont

17 — — garçons

11 — — filles

et 28 — bisexués.

8 couples, dont le sexe n'est pas trouvé pour l'un des jumeaux, l'autre était un garçon,  
2 — de trijumeaux: L'un: 3 filles,  
L'autre: 2 filles et 1 garçon.

62 de ces 115 enfants étaient des arriérés: 53,9 p.ct.

#### A. Les couples monosexués:

a. 17 couples de garçons.

Tous les deux étaient normaux: 1 fois

— — — — arriérés: 6 fois

L'un était normal, l'autre arriéré: 2 fois

L'un était normal, l'autre mort: 2 fois

— — arriéré, — mort: 6 fois

b. 11 couples de filles:

Toutes les deux étaient normales: 4 fois

arriérées: 2

L'une était normale, l'autre arriérée: 3 fois.

— — arriérée, l'autre morte: 2 —

B. 28 couples bisexués.

Tous les deux étaient normaux: 9 fois

arriérés; 6 — 6 garçons, 6 filles

L'un normal, l'autre arriéré: 9 —

— arriéré, — mort: 4 —

C. 8 couples, dont le sort de l'autre jumeau n'est pas connu.

Arriérés: 7 garçons

normal: 1 garçon.

D. 2 couples de trijumeaux.

1: 2 filles normales, 1 garçon arriéré.

2: 2 filles arriérées, 1 fille morte.

29 jumeaux des couples monosexués étaient des arriérés: 51,8 p.ct.

20 garçons de 34: 58,8 p.ct.

9 filles de 22: 40,9 —

Parmi les jumeaux monosexués sont donc les garçons plus souvent des arriérés.

25 jumeaux des couples bisexués étaient arriérés: 44,6 p.ct.

13 garçons: 23,2 p.ct.

12 filles: 21,4 —

Les garçons sont en un nombre un peu plus grand que les filles.

La différence entre le nombre d'arriérés dans le groupe monosexué — 51,8 p.ct. — et le nombre parmi les bisexués — 44,6 — n'est pas insignifiante.

Dans le groupe monosexué les garçons sont il est à remarquer plus souvent des arriérés; dans le groupe bisexué la différence est très petite.

Le *degré d'arriération* chez les groupes suscités:

J'ai employé les 3 degrés:

Débilité mentale  $IQ^1 = 85-70$

Imbécillité  $IQ = 70-50$  et audessous

Idiotie  $IQ < 25$

A. Les couples monosexués:

a. Les couples de garçons: 17.

20 étaient des arriérés.

Débilité mentale 15: 75 p.ct.

Imbécillité 3: 15 —

Idiotie 2: 10 —

b. Les couples de filles: 11.

9 étaient des arriérées.

Débilité mentale 5: 55,6 p.ct.

Imbécillité 2: 22,2 —

Idiotie 2: 22,2 —

Dans le groupe des monosexués la débilité mentale est la forme prédominante — en somme 69 p.ct.; le pourcent des deux formes graves n'est que 31.

B. Les couples bisexués.

25 étaient des arriérés.

Débilité mentale 15: 60 p.ct.

Imbécillité 7: 28 —

Idiotie 3: 12 —

Les formes graves sont donc plus fréquentes que dans le groupe monosexué. Où l'on trouve dans les deux groupes

<sup>1</sup> Quotient d'intelligence =  $\frac{IA}{A} = \frac{\text{âge de l'intelligence}}{\text{âge physique.}}$

ensemble que les deux jumeaux d'un couple sont des arriérés c'est la débilité mentale qui est la forme prédominante chez tous deux. — Sur 9 couples 8 fois; l'imbécillité ne s'est trouvée qu'une fois. Que les deux jumeaux appartiennent à la même classe d'arriération, de même que débilité mentale en tels cas est la forme prédominante, cela soutient l'opinion de ZIEHEN<sup>1</sup> et WILDENSKOV<sup>2</sup>, qui envisagent, que les formes légères sont héréditaires, les formes graves généralement acquises.

C. Les couples, où seulement l'un des jumeaux est examiné.  
7 étaient arriérés.

Débilité mentale 4: 57,1 p.ct.

Imbécillité 3: 42,9 —

D. Les couples de trijumeaux — 5.

3 étaient arriérés, tous des débiles: 60 p.ct.

Ces deux derniers groupes ne prouvent rien de très important pour la question étiologique.

---

Dans les chapitres suivants je vais examiner quelques circonstances, qui peut être ont eu de l'influence sur l'évolution de l'intelligence chez les jumeaux, que j'ai étudiés.

I. *La naissance prématurée et le poids initial.*

Pour 9 couples une naissance prématurée est notée.

1. 15 jours avant terme: 1 couple, tous deux avec un poids trop bas, l'un avait un poids de 625 grammes moindre que l'autre et était un arriéré; l'autre était normal.

2. 3 semaines avant terme: 1 couple, les deux jumeaux avec un poids normal, tous les deux étaient arriérés.

3. 4 semaines avant terme: 3 couples.

Tous les deux avec un poids de 2000 gr. — arriérés

— — — — — 2500 gr. — arriérés

L'un avec un poids de 1700 gr., l'autre de 1875 gr., tous deux des arriérés; celui, qui avait le moindre poids avait aussi un plus bas IQ.

---

<sup>1</sup> Die Geisteskrankheiten u.s.w. Berlin 1926.

<sup>2</sup> Cité d'après SMITH o.c.



## 4. 6 semaines avant terme.

Tous les deux avec un poids de 2500 gr. — arriérés  
 — — — — — 2500 gr. — arriérés

L'un avec un poids de 2000 gr., l'autre de 2275 gr.; tous deux des arriérés, celui avec le moindre poids avait le plus bas IQ.

## 5. Pour un couple est seulement indiqué »une naissance prématurée«.

L'un avec un poids normal, l'autre a pesé 2000 gr.; tous deux étaient normaux.

De ces chiffres certes très peu nombreux on peut conclure, avec réserve, que plus des jumeaux sont nés avant terme plus ils sont tous deux des arriérés. Celui, qui est du moindre poids, est aussi le plus arriéré.

Une naissance prématurée et un petit poids initial n'excluent pas une intelligence normale.

## B. Des jumeaux nés à terme, leur poids initial et leur intelligence:

13 couples.

1. 1 couple: poids normal, intelligence normale

2. 1 — : — — , tous deux arriérés

3. 2 — : — — , l'un arriéré, l'autre retardé à l'école.

4. 1 — l'un d'un poids normal l'autre de 2250 gr., celui-ci avec le moindre IQ — tous deux des arriérés.

1 — l'un d'un poids normal et IQ = 82

l'autre avait un poids de 250 gr.

au dessous du poids normal, son IQ = 88.

5. 4 couples, dont le poids était au dessous du poids normal, étaient normaux.

6. 1 couple d'un poids au dessous du poids normal, avait une intelligence normale, cependant celui, qui a pesé le moins, avait le plus bas IQ.

7. 1 couple d'un poids au dessous du poids normal, était arriéré; l'un a pesé moins que l'autre, il avait aussi le plus bas IQ.

8. 1 couple, dont l'un a pesé 2000 gr., normal, IQ = 94, l'autre d'un poids de 1500 gr., arriéré, IQ = 83.

Ces données montrent que des jumeaux nés à terme et d'un poids initial normal peuvent être et des intelligents et des arriérés; d'après mes chiffres le plus souvent des arriérés. Des jumeaux nés à terme avec un poids au dessous du poids normal peuvent être tout à fait intelligents, mais aussi arriérés. Il semble aussi dans ce groupe que le jumeau qui pèse le moins a aussi le plus bas IQ.

II. *La nutrition pendant la première année, du rachitisme et des convulsions pendant la première enfance, leur influence sur l'évolution de l'intelligence des jumeaux.*

- A. Jumeaux, nourris au sein — au moins pendant 3—6 mois — 24 couples, dont 39 jumeaux survivants, 21 étaient des arriérés: 53,8 p.ct.  
Chez 23 du rachitisme: 59 p.ct.  
Du rachitisme sans convulsions 17, dont étaient des arriérés 11: 64,7 p.ct.  
— — avec convulsions 6, des arriérés 6: 100 p.ct.  
Sans rachitisme (?): 15, dont étaient  
— normaux 12: 80 p.ct.  
— arriérés 3: 20 p.ct.
- B. Jumeaux nourris au sein et artificiellement: 16, dont 8 étaient arriérés: 50 p.ct.  
Du rachitisme chez 8: 50 p.ct.  
Des rachitiques (l'un avec convulsions), 5 arriérés: 62,5 p.ct.  
8, sans rachitisme — 3 arriérés: 37,5 p.ct.
- C. Artificiellement nourris  
30, dont étaient 16 arriérés: 53 p.ct.  
23 avec rachitisme: 76,7 p.ct.; 13 des arriérés 56,5 p.ct.  
Du rachitisme sans convulsions: 8.  
— avec — : 5.

Dans tous les groupes les rachitiques avec convulsions étaient des arriérés.

Les trois groupes montrent presque le même pourcentage d'arriérés.

Le rachitisme est plus fréquent parmi les enfants artificiellement nourris que dans les deux autres groupes.

Le groupe des jumeaux rachitiques nourris au sein montre le plus grand nombre d'arriérés.

Parmi les enfants des groupes sans rachitisme le nombre d'enfants intelligents est prédominant.

C'est bien connu, que les jumeaux sont très disposés au rachitisme, soit qu'ils soient des prématurés soit qu'ils soient nés à terme; la lactation de la mère est le plus souvent insuffisante; et c'est permis de croire d'après les recherches suscitées de M<sup>me</sup> UTHEIM TOVERUD et M. TOVERUD (o.c.) que le lait maternel aussi manque assez des substances nécessaires à une évolution normale du système osseux de même que du système nerveux. Le rôle du rachitisme dans la question de l'évolution de l'intelligence des enfants est vivement débattu; d'après mes recherches autrefois publiées<sup>1</sup> je crois, qu'il existe un certain rapport. Comme nous avons vu tous les rachitiques avec convulsions étaient des arriérés. Ces convulsions ont certainement été des manifestations d'une spasmophilie. Des auteurs allemands comme moi même<sup>2</sup> nous avons montré la fréquence d'arriération parmi les enfants, qui ont eu des convulsions spasmophiles. Parmi 262 enfants, qui avaient eu des convulsions spasmophiles, j'ai trouvé 67,04 p.ct., qui étaient des arriérés.

Les auteurs allemands comme moi-même nous n'estimons pas que les convulsions eux-mêmes produisent l'arriération; mais comme ils disent les auteurs allemands: »Das führt uns nach Ursachen zu suchen, die jenseits der Krämpfe liegen« — et la cause est »ein durch hereditäre Faktoren schon im Keim geschädigtes Gehirn«. Chez les jumeaux rachitiques

<sup>1</sup> Acta Pædiatrica Vol. VII. Fasc. 1—2.

<sup>2</sup> Untersuchungen über die Bedeutung der Krämpfe im frühen Kindesalter für die spätere Intelligenzentwicklung. Videnskapsselskapets skrifter 1915. No. 11. Fristiania.

sans ou avec des convulsions une tare héréditaire semble être la cause essentielle de l'arriération.

### III. *Accouchement artificiel, asphyxie.*

J'ai examiné cette question pour 53 couples de jumeaux. Chez 10 il y avait eu un accouchement artificiel avec ou sans asphyxie.

1. 4 délivrés par forceps, dont
  - 2 avec IQ normal
  - 1 était débile
  - 1 avec hémiplégie, épilepsie et idiotie, l'autre jumeau était normal

Chez un couple l'un est né spontanément sans asphyxie, l'autre est délivré par forceps, asphyxie, celui-ci avait un IQ = 93, celui-là 87.
2. Chez 4 jumeaux une version avec extraction est appliquée (2 fois une position transversale).
  1. Asphyxie, des convulsions, idiotie.
  2. Asphyxie. Débilité mentale (IQ = 82).
  3. Épilepsie, imbecillité (IQ = 48).
  4. Extraction par un pied. Débilité mentale (IQ = 73).
3. Pour un couple n'est indiqué qu'une forte asphyxie, maladie de Little, imbecillité (IQ = 47) chez l'un des jumeaux. L'autre était normal.

Deux des quatre jumeaux délivrés par forceps étaient normaux, 1 était débile; chez le quatrième le forceps pourrait en produit des hémorragies cérébrales; mais l'accouchement difficile peut aussi très bien en être la cause. Le couple, dont l'un est né spontanément sans asphyxie — IQ = 87, et l'autre délivré par forceps avec asphyxie — IQ = 93 est très intéressant.

La délivrance par forceps en elle-même ne semble pas être si dangereuse; c'est l'accouchement difficile et de longue durée, qui est l'essentiel. — Chez les quatre jumeaux où est appliquée une version avec extraction on voit chez les deux des séquelles des hémorragies cérébrales, chez les deux autres c'est douteux, si l'accouchement difficile ou l'opération soit la cause. Chez le jumeau où n'est indiqué qu'une « forte asphyxie » et qui avait

la maladie de Little et imbécillité, l'accouchement en est certainement la cause — l'autre jumeau était normal. L'accouchement des jumeaux est généralement plus difficile que celui d'autres enfants, de même d'une longue durée. La naissance est aussi souvent une prématurée; les jumeaux de même d'un poids initial inférieur, et avec des vaisseaux faibles comme chez tous les prématurés. Tous ces faits peuvent être la condition de lésions cérébrales — des hémorragies — dont dépendent des troubles intellectuels consécutifs. Tous les auteurs, qui ont traité cette question, en sont d'accord (A. DOLLINGER<sup>1</sup>, WILDENSKOV<sup>2</sup> et LARSEN<sup>3</sup> et d'autres). Cependant M. SMITH (o.c.) et M. WILDENSKOV en partie envisagent aussi pour l'idiotie traumatique l'hérédité.

Mes cas suscités, où l'un des jumeaux seulement a été frappé par le traumatisme obstétrical et a montré des troubles intellectuels ne parlent pas en faveur de l'opinion de M. SMITH.

Quoique il soit admis, que l'hérédité est la cause prédominante de l'arriération il semble néanmoins que des causes accidentelles peuvent produire des troubles de l'intelligence, du moins il faut dire, qu'elles peuvent aggraver un état héréditaire. L'aperçu suivant de mes observations personnelles va entrer plus dans le détail.

#### Observations personnelles.

(Voyez les tableaux I, II, III.)

##### A. Des couples monosexués.

No. 1 & 2. Kristian J. } nés le 19/12—12, 15 jours avant  
Carl J. } terme.

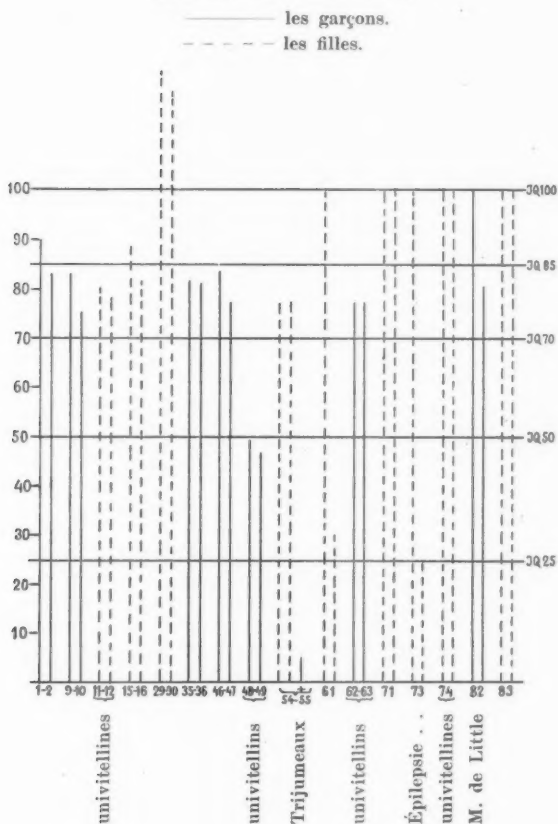
Accouchement facile, pas d'asphyxie; Carl, le premier jumeau avec un poids de 2750 gr., Kristian: 2125 gr. Nourris au sein et au biberon. Pendant la première année bien portants. Carl

<sup>1</sup> Beiträge zur Ätiologie u. Klinik der schweren Formen angeborener u. früh erworbener Schwachsinnezustände. Berlin 1921.

<sup>2</sup> Födslens indflydelse paa Aandssvaghedens opståen. Veile 1924.

<sup>3</sup> Acta Psych. et neurologica. Vol. II 3—4. 1927.

Tableau I.  
IQ des jumeaux monosexués.



a marché âgé de 11 mois, l'autre 5 mois plus tard, ils ont parlé de bonne heure.

IQ à l'âge de 12 ans: Carl 90, Kristian 83.

No. 9 & 10. Bernhard L. } nés le 13/8—09, à terme, un  
Ragnvald L. } seul placenta.

Accouchement spontané; pas d'asphyxie. Poids: Bernhard 3000 gr., Ragnvald: 3250. Nourris au sein pendant 15 jours,

plus tard au biberon. Bernhard a eu des convulsions pendant la première année; pas de rachitisme (?). Tous deux ont parlé âgés de 18 mois. Bernhard a marché âgé de 2 ans, Ragnvald âgé d'un an.

À l'âge de 14,6 ans IQ: Bernhard 75, Ragnvald 83.

No. 11 & 12. Borghild H. } nées le 1<sup>er</sup>/1—12 à terme, un  
Solveig H. } seul placenta.

Accouchement spontané, pas d'asphyxie. Poids: Borghild 2500 gr., Solveig 2000. Nourries au sein pendant 10 et 12 mois. Borghild a parlé âgée de 5 mois et marché à l'âge de 13 mois; Solveig a parlé à l'âge d'un an et marché à l'âge de 15 mois.

À l'âge de 11,3 ans IQ: 78 chez Borghild et 80 chez Solveig.  
*Identité physique complète, certainement un couple univitelin.*

No. 15 & 16. Betzy E. } nées le 6/7—13 à terme, 2 pla-  
Jenny E. } centas.

Accouchement spontané, pas d'asphyxie. Poids: Betzy 2750 gr., Jenny 3000 gr. Allaitement mixte 6 mois, plus tard artificiellement nourries. Elles ont marché au 15<sup>ème</sup> et parlé au 18<sup>ème</sup> mois.

À l'âge de 10,7 ans IQ: Betzy 88, Jenny 82.

No. 29 & 30. Ingrid P } nées le 23/12—15, à terme, spon-  
Else P } tanément.

Poids: Ingrid 3650 gr., Else 3560. Nourries au sein pendant 1 mois, allaitement mixte jusqu'au 8<sup>ème</sup> mois. Ingrid du rachitisme (?).

À l'âge de 5,3 ans IQ: Ingrid 120, Else 125.

No. 35 & 36. Jacob J. } nés le 30/9—09, à terme, sponta-  
Jorgen J. } nément.

Poids: Tous deux 3250 gr. Nourris au sein pendant 6 mois, plus tard artificiellement. Du rachitisme.

À l'âge de 8,6 ans IQ: Jacob 81, Jorgen 82.

No. 46 & 47. Torolv M. } nés le 26/10—12 à terme, spon-  
Erling M. } tanément.

Poids: Torolv 3250 gr., Erling 2250 gr. Nourris au sein pendant 6 semaines, plustard artificiellement. Torolv a marché, âgé de 13 mois, Erling 2 mois plus tard; ils ont parlé à l'âge d'un an.

À l'âge de 9,4 ans IQ: Torolv 83, Erling 77.



No. 48 & 49. Erik Å. } nés le 31/10—07, 3 semaines  
Bernhard Å. } avant terme; un seul placenta.

Accouchement spontané, mais difficile, pas d'asphyxie. Le poids n'a pas été indiqué; on croit pour Erik un poids normal, un peu moindre pour Bernhard. Allaitement mixte. Du rachitisme. Ils ont marché et parlé à l'âge de 3 ans.

À l'âge de 16 1/2 ans IQ:

Erik 49, Bernhard 47.

Identité physique et psychique complète.

*Certainement des jumeaux univitellins.*

No. 54 & 55. D'un couple Ågot }  
Ruth } nées le 27/7—15.  
de trijumelles une fille }

6 semaines avant terme, spontanément et sans asphyxie. Poids: Ågot et Ruth: 2500 gr., la troisième 2125 gr. Nourries au sein pendant 6 semaines, quand la troisième est morte par atrophie. Elles ont parlé âgées de 2 ans, ont marché à l'âge de 2—3 ans.

À l'âge de 8,8 ans IQ chez toutes les deux 77.

No. 61 Anni }  
Margot } nées le 29/2—12 à terme, accouchement facile.

Le poids d'Anni, qui était la seconde jumelle, était 3500 gr. Nourrie au biberon. Rachitisme. Elle a marché âgée de 3 ans et parlé un peu à l'âge de 4 ans.

À l'âge de 14 ans: IQ 29.

La sœur est normale.

No. 62 & 63. Trygve H. } nés le 1<sup>er</sup>/12—15 — 6 semaines  
Alf H. } avant terme.

Tous deux avec un poids de 2500 gr.

La sage-femme a déclaré, qu'ils étaient des jumeaux univitellins. Rachitisme et anémie pendant la première année; Trygve était le plus souffrant; il a marché âgé de 18 mois, Alf âgé de 15 mois; ils ont parlé au même temps. À l'âge de 7 3/4 ans ils ont fréquenté l'école. Tous deux ont doublé la première classe.

À l'âge de 10,7 ans IQ était chez tout deux: 79.

Identité physique et psychique complète.

*Ils sont certainement des jumeaux univitellins.*

No. 71. Olga S. }  
Magda S. } nées le 1<sup>er</sup>/1—18.

À l'âge de 10 ans IQ normal.

No. 73. Anna M. } nées le 19/10—17, 1 mois avant terme.  
une fille }

Accouchement facile, pas d'asphyxie. Allaitement mixte. Anna a eu du rachitisme et dès le 5<sup>ème</sup> mois des convulsions par lesquelles elle a souffert jusqu'à la mort, quand elle était âgée de 6 ans. Idiotie. La sœur a été toujours saine et a une intelligence normale.

No. 74. Aslang B. } nées le 2<sup>e</sup>/10—20 à terme.  
Ruth B. }

Accouchement facile. Poids: Aslang 2750 gr., Ruth 2250 gr. Nourries au sein. Elles ont parlé et marché à l'âge de 13 mois. À l'âge de 8 ans IQ 100.

Identité physique complète; c'est fort probable, qu'elles sont des jumelles univitellines.

No. 82. Kristian F. } nés 1914. Examiné par moi.  
1 garçon }

À l'âge de 3 ans il a souffert par la maladie de Little.

À l'âge de 14 ans les symptômes neurologiques sans changement en mieux. IQ 80. Le frère est normal.

No. 83. Kari } nées le 3/8—22, 2 mois avant terme.  
Anna }

Poids au-dessous de 1700 gr. Nourries au biberon. Pendant les premiers jours après l'accouchement Kari avait des convulsions. Elle a de même souffert par rachitisme.

À l'âge de 6 ans elles avaient une intelligence normale.

Ces observations personnelles nous montrent, que 5 couples avait un IQ égal — sans différence.

3 de ces couples étaient d'une intelligence normale, 2 étaient des débiles. Chez un couple l'intelligence était normale avec une différence de 5.<sup>1</sup>

4 couples, où tous deux sont des débiles avec des différences de 1, 2, 6, 8.

1 couple avec imbécillité — diff. 2.

3 couples, où l'un est normal, l'autre débile — diff.: 6, 7, 20 (Little). Enfin 2 couples où l'un est normal, l'autre est idiot. — diff. 71 (rachitisme?) et 75 (épilepsie).

<sup>1</sup> 5/100.

Parmi les couples suscités il y avait 4 univitellins. Autrefois on a diagnostiqué la naissance univitelline seulement par l'examen des membranes, on a exigé un seul chorion (BUMM, ENGELMANN, WEBER). D'après VERSCHUER<sup>1</sup>, CURTIUS<sup>2</sup> et LUXENBURGER c'est une exigence hypothétique; l'examen des membranes ne prouve rien. J'ai donc diagnostiqué les naissances univitellines d'après la méthode de SIEMENS<sup>3</sup> qui est employée à présent par la plupart des auteurs (LUXENBURGER<sup>4</sup>, SMITH<sup>5</sup> et d'autres). Mes 4 jumeaux univitellins ont montré un IQ d'une grande concordance.

No. 11 & 12:	IQ	78—80
» 48 & 49:	»	47—49
» 62 & 63:	»	79—79
» 74	:	» 100—100.

Parmi 13 couples univitellins SMITH (o.c.) a trouvé que 11 fois tous deux étaient des imbéciles, 2 fois seulement l'un des jumeaux; dans ces 2 cas la cause était une exogène. LUXENBURGER a recueilli une statistique jusqu'à 1930:

	Jumeaux univitellins		Bivitellins
	Concordance	Discordance	C — D
Oligophrenie	10	1	0 4

Il semble, que M. LUXENBURGER n'ait pas étudié le mémoire de M. SMITH.

Une arriération intellectuelle chez un couple de jumeaux univitellins, surtout quand il existe une telle concordance que chez les miens prouve un état héréditaire, une cause endogène.

Parmi les autres couples monosexués il y a 3, où la grande différence d'intelligence montre une cause exogène; chez l'un des jumeaux l'intelligence est normale, chez l'autre il existe

<sup>1</sup> Münch. Med. Wochenschrift. No. 38, 1926, et Ergebniss der inneren Med. u. Kinderheilkunde. Bd. 31. 1927.

<sup>2</sup> Zeitschr. für induktive Abstammungs- u. Vererbungslehre. Bd. 54. 1930.

<sup>3</sup> Die Zwillingspathologie. Berlin 1924.

<sup>4</sup> Psychiatrisch.-neurologische Zwillingspathologie. Ztbl. f. die gesammte Neurologie u. Psychiatrie. Bd. 56. H. 3—4. 1930.

<sup>5</sup> O.C.

de l'idiotie (2 cas) ou de l'imbécillité (1 cas); chez les 9 couples les différences des IQ's sont ou=0 ou très petites: 0, 0, 0, 1, 5, 6, 6, 7, 8 — en moyenne 3,7.

B. *Couples bisexués — 24 et 1 couple de trijumeaux.*

No. 3 & 4. Håkon J. }  
Marie J. } nés le 9/1—14; à terme.

L'accouchement du garçon était difficile, celui de la fille facile. Poids: 3125 gr. Allaitement mixte. Ils ont marché à l'âge de 14 mois, ils ont parlé de bonne heure; à l'âge de 10 ans: IQ: Haakon 86 & Marie 90.

No. 5 & 6. Marit N. }  
Olaf N. } nés le 30/1—15, à terme.

Poids: Marit 2225, Olaf 2750. Nourris au sein pendant 1 année.

Marit a parlé et marché à l'âge de 18 mois, Olaf a parlé à 2<sup>ième</sup> année et marché à 18<sup>ième</sup> mois.

À l'âge de 9,2 ans IQ: Marit 93, Olaf 89.

No. 7 & 8. Metta S. } nés le 13/11—13, à terme, spontanément,  
Jens S. } sans asphyxie.

Poids: Jens 3250, Metta 3000. Nourris au sein pendant 18 mois. Ils ont parlé à l'âge de 18 mois et ils ont marché à l'âge de 12 mois.

À l'âge de 10,3 ans IQ: Metta 97, Jens 91.

No. 13 & 14. Jan J. } nés le 14/7—14, 1 mois avant  
Ingeborg J. } terme.

Jan spontanément, Ingeborg est délivrée par forceps. Chez elle de l'asphyxie. Poids: Jan. 2875, Ingeborg 2875. Nourris au sein pendant 1 année. Ils ont parlé à l'âge de 2 ans. Ingeborg a marché à l'âge de 15 mois, Jan 3 mois plus tard.

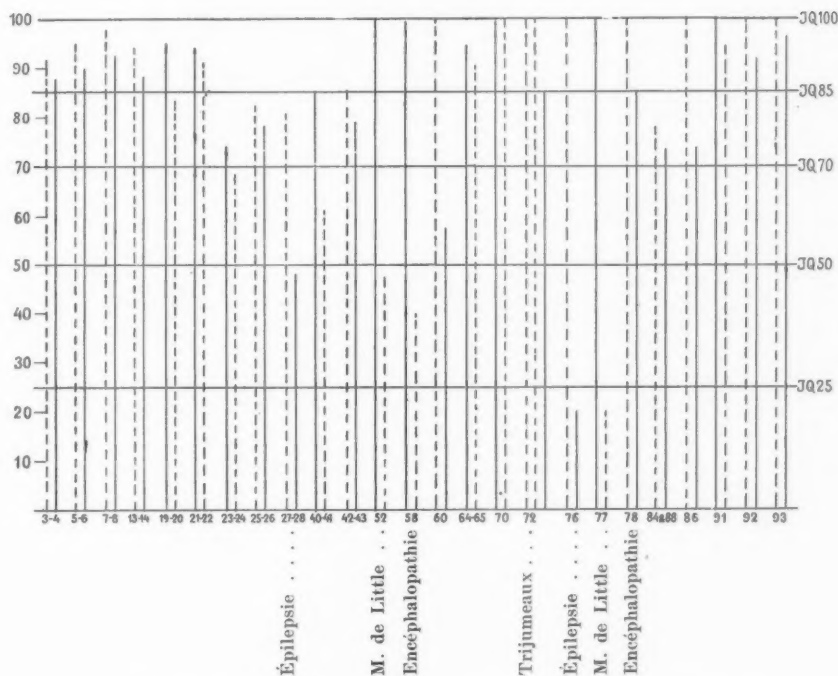
À l'âge de 9,7 ans IQ: Jan 87, Ingeborg 93.

No. 19 & 20. Haldis I. } nés le 13/6—15, illégitimes, à  
Kjell I. } terme.

Poids: Haldis 1500 gr., Kjell 2000 gr. Nourris au sein pendant 3 mois, plus tard au biberon. Ils ont marché âgés de 18 mois et parlé à l'âge de 2 1/2 ans. À l'âge de 5,3 ans IQ: Kjell 94, Haldis 83.

Tableau II.  
IQ des jumeaux bisexués.

— les garçons.  
- - - - les filles.



No. 21 & 22. Marie S. } nés le 17/9 — 13, »quelques se-  
Conrad S. } maines» avant terme.

Poids: Marie 2000 gr., Conrad 3000 gr. Allaitement mixte. Tous deux ont beaucoup souffert de rachitisme. Conrad a marché âgé d'un an, a parlé de bonne heure, Marie à marché et parlé à l'âge de 18 mois.

À l'âge de 7,1 ans IQ: Marie 90, Conrad 93.

No. 23 & 24. Lyder S. } nés le 15/9—12, 1 mois avant  
Margit S. } terme.

Poids 2000 gr. Nourris au sein. Du rachitisme. À l'âge de 8,2 ans IQ: Lyder 76, Margit 68.

No. 25 & 26. Sylvia S. } nés le 16/7—10, 1 mois avant  
Odd S. } terme.

Poids: 2250 gr. Nourris au sein. Du rachitisme. Sylvia en a souffert beaucoup, elle avait des convulsions dès la dernière moitié du premier an jusqu'à l'âge de 3 ans. Ils ont parlé et marché à l'âge de 18 mois. Ils ont doublé une classe de l'école. Sylvia est nerveuse, souffre par pavor nocturnus et enuresis, est de même portée au vol. A l'âge de 10,8 ans IQ: Sylvia 82, Odd 78.

No. 27 & 28. Ingeborg S. } nés le 19/7—12, 1 mois avant  
Ingvald S. } terme.

Ingeborg par forceps, Ingvald par version et extraction; il avait pendant les premiers 15 jours des convulsions. Poids: Ingeborg 1875 gr., Ingvald 1700 gr. Nourris au sein pendant 1 mois, plus tard au biberon. Chez tous deux du rachitisme très fort. Ingvald avait de nouveau des convulsions pendant la dernière moitié du premier an. Dès le 7<sup>ième</sup> an il a souffert par épilepsie. Ingeborg avait un accès de convulsions à l'âge de 4 ans. Elle a parlé et marché à l'âge de 2 ans, Ingvald âgé de 4 ans.

À l'âge de 8,8 ans IQ: Ingeborg 80, Ingvald 48.

No. 40 & 41. Konstance L. }  
1 garçon } nés le 31/12—07 à terme.

Poids 3000 gr. Allaitement mixte. Ils ont marché et parlé à l'âge d'un an.

IQ à l'âge de 12,4 ans: Konstance 61, le frère 85.

No. 42 & 43. Johan A. }  
une fille } nés le 19/5—09 à terme.

Poids 3500 gr. Nourris au biberon; du rachitisme; ils ont marché et parlé au temps ordinaire.

À l'âge de 11 ans IQ: Johan 78, la sœur 85.

N:o 52. Clara Ø. }  
1 garçon } nés le 25/6—05;

spontanément, mais Clara avec asphyxie. Elle était nourrie au biberon. Elle souffre par la maladie de Little et avait à l'âge de 15,2 ans IQ 47. Le frère est normal. La mère a pendant la grossesse souffert par nephrite.

No. 58. Signe N. }  
1 garçon } nés le 4/3—13.

Elle a commencé à marcher et parler à l'âge de 4 ans. Elle a quelquefois des tics motrices de la tête.

IQ 40. Le frère est normal.

No. 60. Nils H. }  
 Anna H. } nés le 16/3—17 — 15 jours avant terme.

Poids: 2500 gr.

À l'âge de 9,2 ans: Nils IQ 58. La sœur est normale.

No. 64 & 65. Elna M. }  
 Kjell M. } nés le 1<sup>er</sup>/5—16.

Poids: Elna 1750 gr. Kjell 2000 gr. Nourris au biberon. Kjell a souffert par du rachitisme très fort. Tous deux ont marché et parlé à l'âge d'un an.

À l'âge de 8 ans IQ: Elna 90, Kjell 95.

No. 70. Johannes B. }  
 1 fille } nés le 17/9—20. 1 mois avant terme.

Poids: Johannes 2250, la sœur 3250: Tous deux nourris au sein jusqu'au 13<sup>ème</sup> mois. Johannes a souffert par du rachitisme; il a marché âgé de 18 mois. À l'âge de 8 ans: l'intelligence chez tous deux normale.

72 Trijumeaux { Sara  
 Marta  
 Sverre nés au mois de decembre 1916.

À l'âge de 12 ans IQ: Sara & Marta normal, Sverre 85.

76. Erling O. }  
 Anna O. } nés le 13/5—16.

Erling a été délivré par forceps, asphyxie; il était soporeux pendant les premiers 15 jours, il ne pouvait pas prendre le sein; il avait des spasmes de la face et tout de suite on a observé, que les extrémités gauches étaient paralysées; à l'âge de 7 mois il a montré des convulsions, dont il a souffert jusqu'à la mort — alors il était âgé de 9 ans. IQ ca. 20, idiotie. La sœur est normale.

77. Signe Ø. } nés au mois de juin 1916, 1 mois avant  
 1 garçon } terme.

Poids: 1500 gr. Allaitement mixte. Signe a de bonne heure montré des signes de diplégie spastique. Elle est morte à l'âge de 2 1/2 ans; était idiot. IQ ca. 20. Le frère normal.

78. Leif T. }  
 1 fille } nés le 28/5—17, 1 mois avant terme.

Tous deux sont délivrés par forceps. Poids: Leif 3000 gr., la sœur 2000 gr. Nourris au sein pendant presque 1 an. À

l'âge de 4 ans Leif a souffert par une encéphalopathie, après laquelle l'usage de la parole était difficile et la démarche parétique et spastique.

À l'âge 11 ans IQ: 85. La sœur normale.

No. 84 & 88. Einar J. } nés le 1<sup>ier</sup>/11—16, 6 semaines  
Astrid J } avant terme.

Poids: Einar 2000 gr., Astrid 2275. Nourris au sein pendant 5 mois. Chez tous les deux du rachitisme. Einar a parlé et marché à l'âge de 4 ans, Astrid de même »assez tard».

IQ: Einar âgé de 8,5 ans 73, Astrid âgée de 10,3 ans 78.

No. 86. Stig K. } nés le 8/6—16 à terme. Nourris au bi-  
1 fille } beron.

Stig a souffert par rachitisme, a parlé et marché très tard; à l'âge de 3 ans un accès de convulsions. Son IQ était à l'âge de 9,8 ans 74. La sœur normale.

No. 91. Vally J. } nés le 1<sup>ier</sup>/9—18, à terme.  
1 garçon }

Poids 3000 gr. Tous deux nourris au sein pendant 9 mois. Ils ont marché et parlé plus tard que les frères et sœurs.

À l'âge de 10,7 ans IQ: Vally 94. Le frère normal.

No. 92. Øjvind J. } nés le 9/10—21 à terme.  
1 fille }

Poids: Øjvind 2750 gr., la sœur 2250 gr. Nourris »pendant un temps» au sein. Ils ont parlé et marché à l'âge de 2 ans.

À l'âge de 8,1 ans IQ: Øjvind 92; la sœur normale.

No. 93. Egil N. } nés le 3/12—22 à terme.  
1 fille }

Ils étaient nourris au biberon. Egil avait du rachitisme; à l'âge de 7,3 ans. IQ: Egil 96; la sœur était normale.

Chez ces 24 couples bisexués on ne trouve qu'un seul couple avec le même IQ, ils étaient normaux.

Chez 8 couples aussi avec une intelligence normale on voit des différences de 3, 4, 4, 5, 6, 6, 6, 8 — en moyenne 4,7.

Chez 3 couples, où tous deux étaient débiles, la différence est de 4, 5, 7 — en moyenne 5,3.

4 couples, où l'un est normal, l'autre débile, montrent des différences de 4, 11, 15 (lésion cérébrale) et 26.



3 couples, où l'un est normal, l'autre imbécile ont des différences de 42, 53, 60 (parmi ceux-ci l'un avait Little, un autre une encéphalopathie).

2 couples où l'un est normal, l'autre idiot, montrent des différences de 80 et 80 — chez l'un épilepsie, chez l'autre Little.

3 couples, où l'un est débile, l'autre imbécile — avaient des différences de 8, 24, 32 (chez le dernier de l'épilepsie).

Chez le couple de trijumeaux les deux filles avaient le même IQ, le garçon un IQ de 15 inférieur.

On trouve donc chez des couples bisexués très rarement un IQ égal, soit qu'ils soient des normaux soit qu'il soient des arriérés.

Chez des couples normaux la différence n'était pas grande — en moyenne 4,7; où tous deux étaient des débiles la différence n'était pas grande — en moyenne 5,3; mais où l'un est normal l'autre un arriéré la différence est plus grande, en partie très grande. Parmi ces 12 couples on trouve 6, où l'arriéré montre des symptômes neuropathologiques, cela prouve une cause exogène.

MERRIMAN<sup>1</sup> a examiné par tests l'intelligence chez 204 couples de jumeaux, il a chez les monosexués trouvé une concordance plus grande que chez les bisexués. Il n'a pas examiné, si les monosexués étaient univitellins ou non.

(Voyez la courbe. Tableau IV.)

C. *Couples de jumeaux, où l'un est mort ou inconnu.*

No. 17. Esther B. }  
+ Odd } nés le 7/4—15, accouchement spontané.

Poids: Esther 2415 gr., Odd 2675 gr. Nourris au sein pendant 6 mois, plus tard au biberon. Ils étaient bien portants pendant la première année. Odd est mort plus tard. À l'âge de 8,9 ans. IQ: Esther 79.

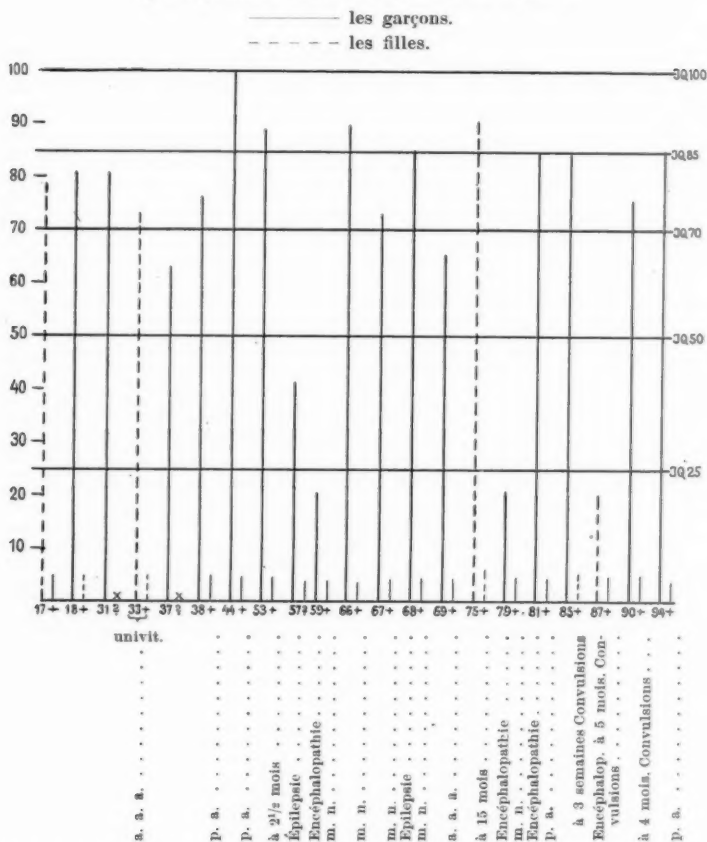
No. 18. Øjvind H. }  
+ une fille } nés le 30/8—13, 1 mois avant terme.

Øjvind était en position transversale, version et extraction,

<sup>1</sup> Cité d'après LUXENBURGER o.c.

Tableau III.

IQ des jumeaux dont l'un est mort ou inconnu.



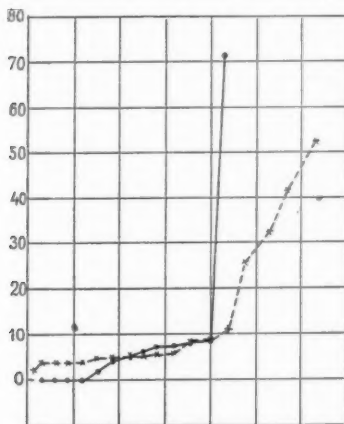
a. a. a. = mort aussitôt après l'accouchement.

p. a. = » pendant »

m. n. = mort-né.

asphyxie. Poids: Øjvind 3500 gr., la fille 3700 gr. Nourris au biberon. La fille est morte à l'âge de 3 mois par une maladie de nutrition. Øjvind avait pendant la première année du rachitisme et des convulsions. Il a parlé à l'âge de 18 mois, à l'âge de 2 ans il a marché.

Tableau IV.

La différence du IQ des jumeaux ( $\frac{1}{100}$ ).

— monosexués.  
 - - - bisexués.

À l'âge de 10,5 ans IQ=82.

No. 31. Arnold O. }  
 + ? } nés le 9/11—13.

Il n'y a pas d'autres renseignements.

À l'âge de 7,1 ans IQ=82.

No. 33. Berta S. }  
 Une fille } nées le 3/7—09, 1 mois avant terme.

La jumelle morte fut délivrée par forceps; elle est morte après une demie-heure, Berta a été délivrée par extraction. L'Examen des membranes a montré, que c'était un couple univitellin. Poids: Berta 2850, la sœur 2150 gr. Nourrie au sein.

À l'âge de 6 mois la coqueluche et pendant celle-ci un accès de convulsions.

À l'âge de 11,3 ans IQ=73.

37. Nils O. }  
 ? } nés le 28/11—09 à terme.

Poids 2250 gr. Nourri au sein pendant 5—6 mois. Entre le 6<sup>ème</sup> et 12<sup>ème</sup> mois un très fort accès de convulsions. Il a marché à l'âge de 2 $\frac{1}{2}$  ans.

IQ était à l'âge de 10,3 ans 63.

No. 38. Steffen S. }  
+ 1 garçon } nés le 3/1—10.

Le jumeau est mort pendant l'accouchement. Pas d'autres renseignements.

À l'âge de 10,3 ans IQ = 76.

No. 44. Arnold S. }  
+ 1 garçon } nés le 9/11—13.

Le jumeau est mort pendant l'accouchement. La délivrance d'Arnold était très difficile. Nourri au sein.

À l'âge de 8,3 ans IQ = 99.

No. 53. Haakon K. }  
+ 1 garçon } nés le 6/9—14. 7 semaines avant terme.

Haakon avec un poids de 1500 gr. Le jumeau est mort à l'âge de 2<sup>1</sup>/<sub>2</sub> mois par maladie congénitale du cœur.

Haakon était nourri au biberon, il a marché à l'âge de 16 mois, âgé de 3 ans il a parlé, à l'âge de 6,1 ans IQ = 89.

No. 57. Martin V. }  
? } nés le 6/12—14.

Poids 3250. La mère avait de l'éclampsie pendant l'accouchement. Martin a commencé à parler à 2<sup>1</sup>/<sub>2</sub> ans, à marcher à 8 ans. Il souffert par la maladie de Little, aussi de l'épilepsie dès le 3<sup>ème</sup> an.

IQ à dix ans = 40.

59. Edvin E. }  
+ 1 garçon } nés le 18/2—13, le jumeau mort-né.

E. était très faible dès la naissance, rachitisme de bonne heure. Il a marché et parlé à 3 ans. Il a des spasmes myocloniques; il parle difficilement.

IQ ca. 20. Idiot.

No. 66. Amund O. }  
+ 1 garçon } nés le 6/9—07 à terme.

Le jumeau mort-né. Poids 3250. Nourri au biberon. Rachitisme.

IQ à 9,3 ans = 90.

No. 67. Finn L. }  
+ 1 garçon } nés le 1/7—07 à terme.

Le jumeau mort-né. Nourri au sein. Il a marché à 2 ans, a parlé assez tard, à la fin du premier an pneumonie et alors 2 fois des accès de convulsions.

À 10,8 ans IQ = 72.

No. 68. Einar B. } nés le 21/6—20. 3 semaines avant  
+ 1 garçon } terme.

Le jumeau mort-né. Nourri au sein. Rachitisme. Il a parlé à 2 ans, marché à 14 mois. À 2 ans des accès de convulsions après la vaccination, âgé de 2 1/2 ans encore des accès et après ce temps une épilepsie s'est manifestée.

À 8,5 ans IQ = 85.

No. 69. Georg A. } nés le 21/8—15.  
+ 1 garçon }

Le jumeau est mort immédiatement après l'accouchement; la mère plus tard par la tuberculose. Pas d'autres renseignements.

À 10,7 ans IQ = 65.

No. 75. Solveig B. } nées le 6/12—17 à terme.  
+ Ruth B. }

Poids: Solveig 2750 gr. Ruth: 2000 gr. Nourries au sein. Rachitisme. Elles ont commencé à parler de bonne heure. Solveig a marché à 14 mois. Ruth est morte par pneumonie à 15 mois, elle ne pouvait pas encore marcher.

À 11 ans IQ = 90.

No. 79. Ingolf K. } nés le 5/8—19 deux mois avant terme.  
+ 1 garçon }

Le jumeau était mort-né. Ingolf a été délivré par extraction. Asphyxie. Allaitement mixte. Il était idiot, ne pouvait pas marcher ni parler. Il est mort à 8 ans. D'après le professeur Frølich à Oslo la cause était des hémorragies cérébrales pendant l'accouchement.

No. 81. Odd N. } nés le 21/5—14.  
+ 1 garçon }

Le jumeau est mort pendant l'accouchement. Il souffre par une hémiplegie droite — observée de bonne heure.

À 14 ans IQ = 85.

No. 85. Leonhard L. } nés le 31/5—14. Un mois avant terme.  
+ 1 fille }

Leonhard né au siège. Poids 3600 gr. La jumelle est morte

à 3 semaines par des convulsions. Nourri au biberon. Rachitisme. Il a parlé et marché assez tard.

À 8,8 ans IQ = 86.

No. 87. Ingeborg H. } nés le 2<sup>ième</sup>/12—17, 4 semaines avant  
+ 1 garçon } terme.

Le jumeau est mort à 5 mois par des convulsions. Ingeborg a souffert par du rachitisme, avait à 6 mois des convulsions, après celles-ci elle a montré une hémiplegie droite. Elle est une épileptique.

À 3 ans IQ < 20 — idiotie.

No. 90. Per A. } nés le 21/8—11, 15 jours avant terme.  
+ 1 garçon }

La mère avait de la nephrite. Poids chez tous deux: 2755 gr. Nourris au sein. Le jumeau est mort à 4 mois par des convulsions. Pendant la première année Per avait plusieurs accès de convulsions; à 7 ans des convulsions — épilepsie.

À 9,7 ans IQ = 75.

No. 94. Rikard S. } nés le 1<sup>er</sup>/1—20, 15 jours avant terme.  
+ 1 garçon }

Le jumeau est mort pendant l'accouchement. Nourri au sein pendant 2 mois, plus tard au biberon.

À 10,3 ans IQ = 85.

Pour 2 couples de ces 21 il n'y a pas de renseignements ni de sexe, ni de sort, pour 1 couple, le sexe de l'autre jumeau n'est pas indiqué.

Il reste 18 couples, dont 14 étaient monosexués, 12 couples de garçons et 2 de filles, de ces derniers 1 couple univitellin.

Des 12 couples de garçons le survivant était normal 3 fois, 6 débiles, 1 imbécile, 2 idiots.

Des 2 couples de filles la survivante était normale 1 fois, 1 fois débile (univitelline).

Des 4 couples bisexués le survivant était débile 3 fois; 1 fois c'était de l'idiotie.

C'est un grand nombre d'arriérés — 14 parmi 18: 78 p.ct., il y en avait 4 formes graves, toutes étaient elles produites par des causes neuropathologiques.

Parmi les débiles une cause neuropathologique a certaine-

ment aussi été coopérante 2 fois — c'est 2 garçons de couples monosexués.

Des 18 jumeaux morts 10 étaient mort-nés ou sont morts pendant ou aussitôt après l'accouchement.

Des 8 autres:

1 est mort »plus tard».

1 à 3 mois par maladie de nutrition.

1 à 2½ mois par maladie cong. du cœur.

3 par des convulsions — à 3 semaines à 4 et 5 mois.

1 est mort une demie-heure après l'accouchement par forceps.

1 est mort à 15 mois par pneumonie.

Chez 7 des jumeaux survivants il existait des convulsions 6 fois vraisemblablement d'origine spasmodique. Je vais faire attention à no. 57 et no. 90.

Chez no. 57 la mère avait éclamptie pendant l'accouchement, le jumeau survivant a montré épilepsie et Little.

Chez no. 90 la mère avait de la néphrite, l'un des jumeaux est mort à 4 mois par des convulsions, l'autre avait souvent des convulsions entre 2 mois et 7 ans.

L'éclamptie et la néphrite d'une mère jouent sans doute un grand rôle pour le développement de ces états.

Le groupe de ces 18 couples ne nous donne pas de points d'appui, ni pour ni contre une hérédité de l'arriération. Le nombre de monosexués et de formes légères est remarquable.

Chez des formes graves est une cause neuro-pathologique constatée, donc une cause exogène.

#### Résumé.

1. Par des données statistiques j'ai montré qu'il y a plus de jumeaux parmi des imbéciles et des débiles que parmi des enfants normaux.
2. Par examen d'un groupe de 64 couples de jumeaux j'ai de même montré, que le nombre d'imbéciles et débiles parmi ceux-ci est plus grand que parmi des enfants non jumeaux.
3. Parmi les frères et sœurs et les proches parents des enfants arriérés il y a plus de jumeaux que parmi ceux des enfants non jumeaux.

4. Il existe donc une relation entre la gémellité et l'arriération, une relation qui ne peut être expliquée que par l'hérédité.

L'hérédité récessive est constatée pour la gémellité de même aussi pour la grande majorité de troubles mentaux l'arriération y comprise; ici cependant le plus souvent une hérédité récessive et paravariante.

Si ces deux dispositions héréditaires se rencontrent, un événement qui grâce à la fréquence d'arriération légère certainement s'accomplit très souvent, nous verrons des familles, où il y a et des jumeaux et des arriérés.

5. On se peut facilement expliquer, que c'est les formes légères ou latentes des maladies mentales qui surtout entrent en considération. Parmi mes couples de jumeaux c'est aussi la débilité mentale la forme la plus légère de l'arriération qui est la prédominante; le plus souvent les deux jumeaux étaient débiles, cela de même parle assez pour une hérédité.
  6. Pour moi comme pour d'autres auteurs il a été très difficile d'obtenir des renseignements sur l'état mental des familles, où se trouve un enfant arriéré; si j'en ai obtenu quelquesuns, ils n'étaient pas toujours exacts.
  7. Mes observations cliniques ont montré que des causes accidentelles peuvent jouer un rôle, surtout pour les formes graves.
-



FROM THE STOCKHOLM EPIDEMIC HOSPITAL.  
(HEAD: DR. A. LICHTENSTEIN).

## **Studies in Scarlet Fever.**

### **VIII.**

#### **Further Investigation into Relapses, their Nature and Prevention.**

By

**A. LICHTENSTEIN.**

In a previous paper<sup>1</sup>, I discussed scarlet fever relapses, with special emphasis on the decided increase in their frequency that I observed in Stockholm in the course of the last few years, an increase which I connected with the pronounced benignity of the disease during this time. In a still earlier paper<sup>2</sup>, I showed how the Dick reaction remained positive a longer time in cases with relapses than in those without, a circumstance which suggests slower immunization in the former, at least against the toxins of the scarlatina streptococci. I reached the conclusion that relapses are due to exogenous cross-infection or to auto-infection of patients who are for one reason or another inadequately or not at all immunized by their disease.

In the present paper, I shall report on my further investigations into the nature and prevention of scarlet fever

---

<sup>1</sup> Studies in Scarlet Fever, V, Relapse in Scarlet Fever. Acta Pædiatrica, Vol. 10, 1931.

<sup>2</sup> A Contribution to the Question of the Etiology of Scarlatina. Acta Pædiatrica, Vol. 7, Suppl., 1928.

relapses. These investigations consist in extensive clinical experimentation with individual isolation of scarlet fever patients for the entire duration of the disease, with the purpose of preventing the possibility of exogenous cross-infection, and in vaccination during the course of the disease, so as to bring about more rapid and perfect immunization than that produced by the disease itself, and thereby if possible prevent a relapse.

The first investigation was made in the following manner: Beginning with October, 1929, certain scarlet fever patients were transferred to a special isolation ward in which every room was completely isolated and had its own direct entrance from the outside. The lavatories and baths were also so disposed that complete isolation was possible. No rooms whatever were used jointly by the patients.

In this pavilion, the patients were placed alone or in pairs in each room. The original plan had been to allow rooms to be shared only by children who had contracted the disease at the same time, such as children of the same family, classmates, or other patients taken ill simultaneously in small, local epidemics, as in orphanages, etc.; these were thus cases in which it could be assumed that the disease had been acquired at the same time, probably through a common, uniform virus.

However, owing to objections from parents to complete isolation of their children in single rooms for the entire hospital stay, it also became necessary to a certain extent and for at least part of their stay, to place in the same room two patients from different districts. This circumstance naturally somewhat affects the purity of the investigation. Still, since such patients met with at most, one other patient taken ill at about the same time, and since it was possible to avoid contact with fresh cases in the further progress of the disease, there is nevertheless in all the cases in this pavilion quite a different form of isolation to that in an ordinary scarlet fever ward intended for the common care of a

fairly large number of patients constantly in contact with older and newly arrived, fresh cases of the disease.

The *controls* were selected thus: for each case placed in the isolation ward, another patient of about the same age, taken ill at the same time, and with as similar a type of the disease as possible, was placed in the general ward with unlimited contact among the patients.

In this manner, equal and fully adequate comparative material was obtained. The possibility of any arbitrary comparison with controls selected at haphazard was excluded, as the controls were chosen immediately at the onset of the disease.

In this way, 180 unmistakable cases of scarlet fever (A cases) were treated at the isolation pavilion between October, 1929 and May, 1931. For each of these, there was a control case, selected at the onset of the disease, treated at the general ward (B cases). I have, however, excluded from this material all cases treated with convalescents' serum, amounting to 5 in each group. This was done because, as I showed in my previous paper, convalescents' serum has a distinct protective effect against relapses. Since only 2 cases out of the 10 in the two groups belonged together (i.e. one isolated case with its control), the pair cases belonging to the remaining 8 also had to be excluded, making 18 in all, 9 in each group. Among these, there was no relapse.

Patients receiving the scarlet fever streptococcus antitoxic serum were not excluded. According to my experience hitherto in a large number of cases, this serum has no definite protective effect against relapses, though the relapse frequency does appear to be somewhat lower in patients treated with this serum than in those not so treated. However, this circumstance has no significance in the comparison in question, as the number of cases treated with serum was the same in both groups, viz., 27, 3 of these in each group with relapses. The serum treatment may thus be disregarded in the comparison.

It is obvious that if scarlet fever relapse is due exclusively

to exogenous cross-infection, then the frequency of relapse should, provided the material is large enough, be much higher among the B cases than among the A ones, and among the latter, relapses should set in only in those that have for the reasons given above shared a room with another patient.

The following table gives the frequency of relapses among the A and B cases for the duration of the disease.

Table I.

	No. cases	No. relapses
A cases (isolation ward)	171	10
B " (general ward)	171	21

It is plain from this table that the *frequency of relapses was more than twice as high among the B cases as among the A cases*. Whereas the relapse frequency in the former group was about as high as it has usually been at this hospital for the last few years (more than 10 per cent), it was only about half as high in the latter group.

Closer study of the relapses that appeared in the isolation ward reveals the interesting circumstance that with only two exceptions, they all appeared in patients that were in the same room with patients from other districts, so that a common source of infection could not be assumed.

The relapses observed in the isolation ward are briefly reported as follows:

*Case 1.* Girl, aged 7, admitted to hospital Oct. 17; typical scarlet fever. Nursed alone till Oct. 26, after this in the same room with a six-year old girl (case 2). The two children were from different districts. Nov. 13, *relapse* (blanching of rash) during the desquamative stage of the first rash.

*Case 2.* Girl, aged 6, admitted Oct. 25; typical scarlet fever, placed in same room with case 1 on Oct. 26. Nov. 4, *relapse* (blanching of rash) during desquamation.

These two patients may have infected each other.

*Case 3.* Girl, aged 2, admitted Sept. 2; typical scarlet fever. Treated alone till Sept. 8. after that together with a three-year old boy from another district. Sept. 23, *relapse* (blanching of rash).

Here, too, there is the possibility of exogenous cross-infection.

*Case 4.* Boy, aged 4, admitted Oct. 28; typical scarlet fever. Isolated alone till Nov. 3, after that together with an eight-year old strange boy (case 5). Dec. 5, *relapse* (with blanching of rash).

*Case 5.* Boy, aged 8, admitted Oct. 28; typical scarlet fever. Treated alone till Nov. 3, after that together with case 4. Nov. 29, *relapse* (blanching of rash).

These two cases may also have cross-infected each other.

*Case 6.* Girl, aged 3 $\frac{1}{2}$ , admitted Jan. 10; typical scarlet fever. Nursed alone till Jan. 18, after that together with a new case from another district. Jan. 21, typical *relapse* during desquamation.

*Case 7.* Girl, aged 12, admitted May 28; typical scarlet fever. Treated alone till June 19, at which date a six-year old, strange girl, taken ill May 26, was moved into the room. May 25, *relapse* with blanching of rash.

In these cases, there is also the possibility of exogenous cross-infection.

It is thus possible in all these seven cases that *exogenous cross-infection* caused the relapses. In some of the cases (nos. 2, 6, 7) this may be strongly suspected, as the relapse set in a few days after the introduction into the same room of another patient from a different district.

In the following two cases only, *relapses were found in patients possibly infected in the same local epidemic.*

*Case 8.* Boy, aged 3, admitted Oct. 26; typical scarlet fever. Treated alone until Nov. 6, after that together with a four-year old boy (case 9) who had fallen ill at the same time and at the same day nursery. Dec. 7, typical *relapse* (with blanching of rash) during desquamation.

*Case 9.* Boy, aged 4, admitted Oct. 27; typical scarlet fever. Nov. 6, placed in same room with case 8. Dec. 19, typical *relapse* (blanching of rash).

In these two cases, in which the patients fell ill at the same time and at the same day nursery, there is reason to suppose that there was a common source of infection. However, the possibility of different sources of infection is naturally given in these cases too.

*No relapses appeared among the patients that were nursed alone for the duration of the disease, nor among other patients of the A group as long as they were completely isolated, which was often for a considerable part of the duration of the disease. No relapses were observed in children of the same family rooming together.*

The result of this investigation seems to me to support the theory that exogenous cross-infection is at least a common cause of relapse in scarlet fever. This is corroborated by the fact that the frequency of relapses was twice as high among the B cases as among the A ones, and that in the A group, only those patients had relapses who were sharing rooms with other patients (10 in number); of these, eight roomed with patients from other districts, while only two rooming together were from the same local epidemic. There were no relapses in patients nursed alone, or in children of the same family nursed together.

Table 2 illustrates these results. In it, the A cases have been grouped according to the time the patients were treated 1) alone, 2) together with a brother or sister, or some other patient from the same local epidemic, and 3) together with a patient from some other district. The table gives the total number of full weeks at the hospital for each group, as well as the number of relapses within each group.

Table 2.

	Individual isolation	Isolation together with brother or sister or other patient from same local epidemic	Isolation to- gether with patient from some other district
No. weeks at hospital . .	201	477	437
No. relapses . . . . .	0	2	8

To this comparison, the objection may be raised that part of the perfect individual isolation was carried out in the first weeks of the disease, during which relapses are less common in any case. This criticism is to a certain extent justified. However, a fairly large number of patients was treated in perfect individual isolation for the entire period of illness, and others were entirely isolated the last weeks of illness. Moreover, as I have shown in a previous paper, relapses occur to no small degree even in the second week of illness. In view of these considerations, I believe that the comparison made here of the frequency of relapses among the A cases in perfect individual isolation, in isolation together with one other patient from the same local epidemic, and in isolation with one patient from another district, does throw a certain light on the problem.

Although we can not entirely exclude the possibility that scarlet fever relapses *may* arise through auto-infection, my investigation nevertheless plainly supports exogenous cross-infection, a theory which is held above all by FANCONI. BURTON and BALMAIN, in a paper on scarlet fever relapses (1928), argue in favour of the like opinion. They discuss three possibilities for the production of relapses: 1) »an auto-infection from the virus still present in the patient's body, 2) cross-infection with the same type of *Streptococcus scarlatinae* as originally infected the patient, and 3) cross-infection with another type of *Streptococcus scarlatinae*».

BURTON and BALMAIN believe that »cross-infection with the same type of scarlatinae streptococci» is the most likely, but give no definite reason for this opinion.

Certain more recent investigations into the occurrence of different types of scarlatina streptococci are of great interest in this connection, particularly if the streptococcal etiology of scarlet fever is accepted.

DICK and DICK early described two types, one of which ferments mannite, while the other does not. These investigators were able to produce experimental scarlet fever in humans by both these types.

In the course of the last few years, a number of British authors have taken up the study of different types of scarlatina streptococci, and appear to have found several that can be very well distinguished by their agglutination. Thus, in 1926, SMITH, among 210 cases of fresh scarlet fever, found one type in 119, and another in 57; in 34 cases, no definite type could be established. He further discovered the interesting circumstance that cases in the same family as well as cases infected in the same local epidemic exhibited the same types of streptococci.

In the same year, GRIFFITH was able to confirm the occurrence of 3 different types of scarlatina streptococci, and the following year, both SMITH and GRIFFITH reported that they had found 4 different types, designated as I, II, III and IV.

JAMES, WILLIAMS and GURREY and others also corroborate the occurrence of different types of streptococci, though their results differ in some respects.

In 1928, GRIFFITH and GUNN report further on their investigations in this field, showing the existence not only of four types well differentiated by agglutination, but also a »heterogeneous group» which possibly covers still another specific type or types.

These investigators also found certain conditions which are in my opinion important in determining the nature of the relapse. For one thing, in systematic weekly examination of the streptococcus type for the duration of the scarlet fever of patients in the general ward, they occasionally found gradually appearing types of streptococci other than those the patient had exhibited at the onset of the disease, a circumstance which GRIFFITH and GUNN ascribe to secondary infection by other patients. For another, they found that the clinical aspect of scarlet fever may have a certain relation to the serologic type of the hemolytic streptococci. Thus, they believed themselves justified in asserting that type II produces severe scarlet fever, while type IV produces a mild form, and appears to give inadequate immunity. Finally,



they also observed two cases of relapse in which scarlatina streptococci of a different type to those the patient had previously had, could be demonstrated.

There are, however, investigators who are unable to corroborate these results. MACLACHAN and MACHIE, for instance, deny the presence of »definite serological types» in scarlet fever, and believe they can find hemolytic streptococci »with common serological characters» in other diseases as well. In fact, they entirely deny the existence of a *Streptococcus scarlatinae* as a specific species.

It must be emphasized, however, that there are considerable difficulties in the way of classifying the streptococci, particularly those of obtaining homogeneous bacterial suspensions and typical specific sera from rabbit.

Although the existence of different, unmistakably definable types of streptococci in scarlet fever can not be regarded as finally determined, the extant reports in this field do nevertheless appear to throw a certain light on the question of the origin and nature of scarlet fever relapses, and concord very well with the results of my investigation as reported herein.

The second series of experiments which I undertook in the further course of my studies on relapse is, as I have mentioned, an attempt to prevent relapses by means of vaccine treatment at the beginning of the disease, a measure which may possibly hasten the process of immunization.

This investigation was organized in the following manner: A certain number of patients was abstracted for vaccine treatment. For each of these patients, a control case was selected at the beginning of the disease, of about the same age and with as similar a type of the disease as possible. The vaccine cases and the controls were treated together in the same ward and under perfectly identical external conditions. The only difference in the treatment and care was in the matter of vaccination.

The vaccine treatment was carried out as follows: soon after admittance, the patient was given his first injection. The vaccine used in the majority of cases was that described

in a previous paper<sup>1</sup>, being a combination of scarlatinal streptococcic toxin and dead scarlatina streptococci, i.e., a vaccine which is to a certain extent a combination of GABRITSCHESKY's vaccine and DICK and DICK's toxin. Each cubic centimeter of vaccine contained one billion streptococci and 0.02 c.c. toxin, corresponding to 200 skin doses. The doses were respectively 0.1, 0.3, 0.5, 0.7 and 1 c.c. every third or fourth day. 83 patients received this vaccine.

In a smaller number of cases, i. e., 17, I used a combination of anatoxin and scarlatina streptococci which was placed at my disposal by Dr. CELAREK of Warsaw. 1 c.c. anatoxin contained 200 million bacteria. This was given in 2 doses of 1 c.c. each at an interval of one week.

No undesirable by-effects followed the use of either my vaccine or the Polish anatoxin.

I here report the preliminary results of this investigation, although the number of cases is not yet sufficiently large to permit any definite conclusions to be drawn.

The results obtained up to the present are the following: In the course of the disease among the vaccinated patients, a symptom complex which may possibly be interpreted as a relapse appeared in 10 cases. I shall shortly return to this question. Among the control cases, there were 10 relapses. In both groups, 8 patients were given convalescent serum with one relapse in each group, and 15, scarlatinal antistreptococcic serum, with 2 relapses among the vaccinated cases and 1 among the controls. There is thus no diminution of relapses among the vaccinated cases as compared with the controls, which may be due to the serum treatment.

I worded my statement as to the occurrence of relapses among the vaccinated patients so cautiously because it has long been known (GABRITSCHESKY, LANGWOY) that in connection with vaccination with scarlatina streptococci or toxin, a scarlatinoid appearance may follow the treatment, and indeed, one of the arguments for the streptococcic etiology

<sup>1</sup> Studies in Scarlet Fever, VI. Combined Active and Passive Immunization to Scarlet Fever. *Acta Paediatrica*, Vol. 10, 1931.

of scarlet fever is just this capacity of the toxin to produce a typical scarlet fever rash.

However, closer study of the cases in question reveals the fact that the majority of them, in connection with the new rash and fever, also exhibited pronounced *angina*, which seems to me to indicate that these were actually relapses, and not merely post-vaccinal scarlatinal rashes.

Below, I briefly report the vaccinated cases presenting recidivating rashes, which appeared in these cases in patients who had been given scarlatinal streptococcic toxin plus bacteria.

*Case 10.* Boy, aged 4, admitted May 2; typical scarlet fever (positive extinction). Vaccine treatment from May 3. On 14th day of illness (2 days after 3rd vaccine injection, 0.5 c.c., amounting to 100 skin doses toxin), fever and *angina*, and 2 days later, typical rash. Dick test positive, and remained positive, even after terminated vaccine treatment.

*Case 11.* Boy, aged 13, admitted March 17; typical scarlet fever. Vaccine treatment begun March 18. 14th day of illness (2 days after 3rd vaccine injection, 0.5 c.c.) fever, *angina* and next day, typical rash (positive extinction).

In both these cases, there was a typical relapse with *angina* during the vaccine treatment.

*Case 12.* Girl, aged 3, admitted Oct. 12; typical scarlet fever. Oct. 14, vaccine treatment was begun. 35th day of illness, after termination of vaccine treatment, *typical relapse*, with fever, *angina* and rash. Dick reaction still positive.

*Case 13.* Girl, aged 8, admitted Oct. 25; typical scarlet fever. Vaccine treatment begun Oct. 29. 44th day of illness, after terminated vaccine treatment, *typical relapse* with fever, *angina* and rash (positive extinction). Dick reaction still positive after terminated treatment.

In both these cases, a typical relapse with *angina* set in after the termination of the vaccine treatment. In both cases, the Dick reaction remained positive.

*Case 14.* Girl, aged 10, admitted Oct. 17; typical scarlet fever (blanched rash). Vaccine treatment begun Oct. 19. 20th day of illness (same day patient was given 4th dose of vaccine,

0.7 c.c.) fever, 38° C., and typical scarlet fever rash. Doubtful angina, throat only slightly reddened. Dick negative.

*Case 15.* Boy, aged 6, admitted June 29, typical scarlet fever. Vaccine treatment begun July 2. 15th day of illness (3 days after 3rd injection of vaccine, 0.5 c.c.) slight rise in temperature, typical rash (positive extinction), but *no angina*. Dick positive.

*Case 16.* Boy, aged 11, admitted Sept. 27; typical scarlet fever. Vaccine treatment begun Sept. 30. 19th day of illness (day after 4th vaccine dose, 0.7 c.c.) fever, typical rash (positive extinction). *No sure angina*. Dick positive.

In these three cases, it is not certain that there were actual relapses; it is more likely that these rashes were post-vaccinal (without angina).

In the following cases, which were treated with anatoxin, a new scarlet fever rash appeared.

*Case 17.* Boy, aged 4, admitted Nov. 8; scarlet fever. Typical rash followed by desquamation. In spite of 3 tests, no hemolytic streptococci could be discovered in the throat swabbings. First anatoxin dose Nov. 19. Two days later, fever, pronounced *angina* and typical rash (positive extinction). At this time, hemolytic streptococci were found in the throat. Dick reaction negative.

#### Typical relapse during vaccine treatment.

*Case 18.* Girl, aged 6, admitted Oct. 29; typical scarlet fever. 44th day of illness (after terminated vaccine treatment) fever, *angina* and typical rash (positive extinction). *Dick reaction after terminated treatment still positive.*

*Case 19.* Boy, aged 4, admitted Dec. 10; typical scarlet fever (positive extinction). 19th day of illness (6 days after terminated anatoxin treatment) fever, *angina* and typical rash (positive extinction). The Dick reaction could not be determined, as the patient was treated with serum for the relapse.

#### Typical relapses after terminated treatment.

As may be seen from this record of the recidivating rashes observed in patients treated with vaccine, unmistakable *angina* together with a recidivating rash appeared in the majority of the cases, for which reason I interpret these as

cases of actual relapse. In some of them, however (nos. 14, 15, and 16), the absence of angina involves the possibility that the rash was a post-vaccinal one.

Still, as I do not wish to present the possibility of protecting the patient from relapses by vaccination in too favourable a light, I shall treat all these cases as actual relapses. The number of relapses is then the same among the vaccinated cases as among the unvaccinated controls. Vaccination made in the manner described above does not, therefore, appear to have provided any protection against relapses.

Closer examination, however, reveals certain circumstances which may admit another interpretation, and in any case indicate, it seems to me, the direction in which further investigation should be planned. For it will be found that in most of the cases, the relapses set in *during the period of vaccine treatment*. In only 4 cases did the relapse appear after the termination of the treatment. In 3 of these, however, the Dick reaction was still positive, and in the fourth, it was impossible to determine the Dick reaction, owing to serum treatment of the relapse.

*In no case with a negative Dick reaction did any relapse appear after the termination of the vaccine treatment.* In the control cases, on the other hand, the relapses appeared only in the later stages of the disease.

Against the background of the accumulation of relapses during the vaccine treatment, a relative diminution after the termination of this treatment is thus plainly evident among the vaccinated cases as compared with the controls.

The following table gives the vaccinated cases after termination of vaccine treatment, each with its own control; all these cases were treated together in the general ward.

Table 3 shows that there was a much lower number of relapses among the completely vaccinated cases than among the controls (4 and 10, respectively), and, as I have mentioned before, these relapses appeared only in patients who gave a positive Dick reaction, in spite of vaccine treatment (in one

case, the reaction could not be determined because of serum treatment).

*Table 3.*

Frequency of relapse after termination of vaccine treatment and in controls.

	No. cases	No. relapses
Vaccinated cases . .	94 .	4
Controls . . . . .	94	10

What can be the reason for this difference between, on the one hand, vaccinated cases with early relapses, usually in the course of the vaccine treatment, only a few having relapses after the termination of the treatment (only cases with positive Dick reactions), and on the other, the controls with numerous late relapses? Aside from the already discussed possibility that the appearance of a new rash during vaccine treatment may be a direct result of this treatment, there is also another possible explanation of this circumstance which should be taken into account. I refer to the »negative phase» described by WRIGHT, which appears during vaccine treatment, a disputed phenomenon, to be sure, but nevertheless probably one to be considered (cf. PRAUSNITZ). I believe it not unlikely that the relapses appearing in the course of the vaccine treatment may owe their existence to the presence of such a negative phase in its progress, with consequent increased susceptibility.

If we proceed from the assumption that exogenous cross-infection is the cause of relapses in scarlet fever, then the conditions described herein should induce us both to isolate the patient during the period of vaccine treatment, and to continue vaccinating until the Dick reaction has definitely changed from positive to negative. It should be remembered, however, that a negative Dick reaction does not, as we know, exclude the possibility of an attack of scarlet fever or a relapse. Judging from my experience, however, it is obvious that in an overwhelming majority of cases, both the primary

disease and the relapses strike individuals who have a positive Dick reaction at the time.

Concerning the possibility of changing a positive reaction to negative, it deserves to be mentioned that the vaccine I used (toxin plus streptococci), and the doses I gave, viz., 1 c.c. at most, were not sufficient to bring about such a change in all the cases. Of the 83 patients treated, 9 remained positive.

Of the 17 patients, on the other hand, who were given anatoxin plus streptococci, all except one turned negative.

Of the control cases, a considerable number, 22 out of one hundred, remained positive.

Since I find any considerable increase of the toxin dosage undesirable in view of the fairly great discomforts that large doses may cause the patient, and since immunization appears to follow more easily on the use of anatoxin, besides requiring a smaller number of injections, I intend to use only anatoxin in my future investigations in this field. I regard further attempts to prevent relapses by the combined aid of isolation and vaccine treatment as highly desirable, my own attempts in this direction having in my opinion given very promising results hitherto.

In the course of 1930, I had the opportunity of observing in a scarlet fever ward an epidemic accumulation, so to speak, of relapses which illustrates and complements my investigations in a highly satisfactory manner. Reports on accumulated cases of relapse have hitherto been scarce in the literature on the subject. Still, FANCONI, EINSTOSS and POSPISCHILL did observe a certain accumulation of relapses, and POSPISCHILL says »man hat den Eindruck dass in den betreffenden Pavillion ein besonders virulenter Erreger ausgekommen sei». Several times in the course of the last few years, I have also seen considerable accumulations of relapse cases in certain wards. A particularly illustrative observation of this kind is the following:

In the autumn of 1930, a large number of cases of relapse appeared within a short time in one of our scarlet fever

Boy, aged 14, Sept. 2—Oct. 13. Vaccine Sept. 4—Sept. 19. Dick —		Boy, aged 4 Sept. 18—Nov. 3. Vaccine Sept. 20—Oct. 5. Dick —
Boy, aged 12, Aug. 30—Oct. 31. Relapse Oct. 3.      Dick +		Boy, aged 4, Sept. 8—Nov. 3. Relapse Oct. 7.      Dick +
Vacant bed.	Door through to social room.	Boy, aged 2, Aug. 30—Nov. 13. Relapse Oct. 9.      Dick +
Boy, aged 10, Sept. 27—Nov. 7. Vaccine Sept. 30—Oct. 15. Relapse Oct. 12.      Dick —		Boy, aged 3, Sept. 20—Nov. 14. Convalescents' serum. Dick —
Boy, aged 8, Oct. 10—Dec. 6. Relapse Oct. 17.      Dick +		Boy, aged 4, Sept. 23—Nov. 11. Convalescents' serum. Vaccine Sept. 28—Oct. 13. Dick —.
Boy, aged 5, Oct. 4—Nov. 31. Relapse Oct. 18.      Dick +		Boy, aged 5, Oct. 4—Oct. 31. Desquamation. Dick faintly +
Boy, aged 8, Oct. 15—Nov. 24. Vaccine Oct. 19—Nov. 3. Dick —		Boy, aged 3, Oct. 7. Relapse Nov. 2.      Dick +
Boy, aged 7, Oct. 6—Nov. 22. Convalescents' serum. Dick —		Boy, aged 4, Oct. 10—Dec. 5. Relapse Nov. 1.      Dick +
Boy, aged 12, Oct. 4—Nov. 19. Dick —		Door to social room
Vacant bed.		Boy, aged 8, Oct. 21—Dec. 3. Dick —
Boy, aged 11, Oct. 11—Nov. 10. Dick +		Boy, aged 8, Oct. 4—Nov. 11. Angina Oct. 20.      Dick +



wards, with beds for 21 patients, distributed in two rooms, a large one with 15 beds, and a small one with 6. One bed in each room was vacant. These two rooms have a common social room in which patients from both rooms who are up and about take their meals. The diagram on the preceding page of the ward in question gives its occupants, the frequency of relapses in it, and the patients getting serum or vaccine treatment.

This diagram shows, first, that in the course of one month, no less than 8 patients of 19 had relapses.

*Further, we find the highly interesting circumstance that the relapses spread from one bed to the next like an infectious disease.*

In the smaller of the two rooms, for instance, one relapse appeared Oct. 3, one Oct. 7 and one Oct. 9. These patients were up at the time of the relapses, and were in contact with the patients in the larger room. A little later, relapses appeared in the latter. There, we find that the first relapse took place Oct. 12, the second in the adjacent bed Oct. 17, and the third, in the bed next to that one, Oct. 18.

This third patient had been lying in another part of the room between Oct. 13 and Oct. 17. The patient in the bed beside his contracted angina and fever on Oct. 20, but without a rash (possibly an abortive relapse). Finally, two patients lying beside each other had relapses on Nov. 1 and 2 respectively.

We thus find conditions which exactly correspond to those in sway when a nosocomial infection has entered a hospital ward. I see in this another support for the assumption of exogenous cross-infection as the cause of scarlet fever relapses.

It is also of great interest that of the 11 patients that showed no signs of a relapse (or, if the angina case mentioned above is to be counted as an abortive relapse, 10 patients), 4 had been treated with vaccine, and one of these and three others received convalescents' serum (one patient had a relapse in the course of the vaccine treatment). Only 5 patients (or

without the angina case, 4) who had been given neither vaccine nor convalescents' serum, escaped relapses.

This observation seems to me to form another confirmation of the opinion that vaccine treatment provides a certain protection against relapse.

As far as convalescents' serum is concerned, I have already stated in my previous paper on relapse that this serum appears to have a certain protective effect against relapses.

If the angina case mentioned is not included, we find that of 10 patients that escaped relapses, 8 gave negative Dick reactions, one a faintly positive one, and only one a distinctly positive one.

The assumption of cross-infection as the cause of relapses in scarlet fever, and of the existence of types of scarlet fever streptococci which to some extent differ among themselves, may possibly seem to conflict with the regular occurrence of an apparently uniform immunity given, according to long experience, by an attack of scarlet fever. In my opinion, however, this need not be so at all.

It is nevertheless much too early to enter in detail upon this complicated question at this time, as our knowledge of the nature of immunity to scarlet fever is still entirely too incomplete.

But even if there is such an apparent conflict, it remains for future research to throw light upon it; the value of an objective statement of facts is not thereby diminished. And I believe that the investigations I have reported here are in that respect an irrefutable indication of the importance of individual isolation in the prevention of scarlet fever relapses.

### Conclusions.

1. Scarlet fever relapse is produced by exogenous cross-infection, probably with some other type of the scarlatinal virus than that causing the patient's primary disease.

2. Relapses may be combated by individual isolation, possibly isolation of two children of the same family taken

ill at the same time, or of two patients infected in the same local epidemic, in which the probability of a common, uniform virus may be assumed.

3. When vaccine treatment is given with scarlatinal streptococcic toxin plus streptococci or anatoxin plus streptococci, relapses or at least rashes may appear during the course of the vaccine treatment (possibly a negative phase or a post-vaccinal rash).

4. Vaccine treatment continued until a negative Dick reaction is attained during an attack of scarlet fever appears to provide protection against relapses.

### Summary.

With the object of throwing light on the question of exogenous cross-infection as a possible cause of scarlet fever relapses, the author made a clinical investigation consisting in the isolation of unmistakable cases of scarlet fever for the duration of the disease. For each such case, a control case was treated in the general ward. There was a much smaller number of relapses in the isolation ward than in the general ward, and those that did occur always appeared in patients who shared a room with one other patient. In perfectly isolated cases, there were no relapses, nor were there any in children of the same family who contracted the disease at the same time and were treated in the same room.

Attempts were also made, by vaccine treatment during an attack of scarlet fever, to hasten immunization and thereby prevent relapses. The number of relapses among the vaccinated cases was nevertheless just as great as among the same number of controls. However, the relapses appeared mainly in the *course of the vaccine treatment*. A comparison between the vaccinated patients with a negative Dick reaction after vaccine treatment and an equal number of controls, nursed in the same general ward, seems to reveal a distinct protective effect of the vaccine treatment.

Finally, the author reports on an epidemic accumulation, so to speak, of relapses in a scarlet fever ward.

Further attempts are being made to prevent relapses by means of vaccine treatment (anatoxin plus streptococci) and isolation during this treatment until the Dick reaction shall have changed from positive to negative.

### Literature.<sup>1</sup>

- AASER: Laerebog i Intern Medicin. Vol. 1, 1915, p. 91. (Norwegian.)  
 BURTON & BALMAIN, Lancet 1928 I, p. 1060. Vol. 93, p. 353.  
 DICK & DICK, J. A. M. A., Vol. 81, p. 1166, 1923; Vol. 82, p. 301, 1924.  
 EINSTOSS, Jahrb. f. Kinderheilk. Bd. 87, 1918, S. 235. (Literature up to 1918.)  
 FANCONI, Klinische und serologische Beiträge zum Scharlachproblem, Berlin 1926.  
 GABRITSCHESKY, Zbl. f. Bakt. Orig. Bd. 41, 1906, S. 719.  
 GRIFFITH, J. of Hyg., 1926, Vol. 25, p. 385; 1927, Vol. 26, p. 363.  
 GUNN & GRIFFITH, J. of Hyg. Vol. 28, 1928, p. 250.  
 HASE, Jahrb. f. Kinderheilk. Bd. 32, 1895, 3.  
 JAMES, J. of Hyg. Vol. 25, 1926, p. 415.  
 JOCHMANN-HEGLER, Lehrbuch d. Infektionskrankheiten, 2. Auflage 1924, S. 668.  
 KÖRNER, Jahrb. f. Kinderheilk., Bd. 9, 1876, S. 362. (Literature up to 1876.)  
 McLACHAN & MACHIE, J. of Hyg. Vol. 27, 1928, p. 225.  
 POSPISCHILL, Jahrb. f. Kinderheilk. Bd. 46, 1898, S. 131. (Literature up to 1898.) Vol. 59, 1904.  
 POSPISCHILL & WEISS, Der Scharlach, II, Harger 1911.  
 SCHICK, Jahrb. f. Kinderheilk., Bd. 65, Ergänzh. 1907, S. 132.  
 SCHLOSSMANN & SELMA MEYER, Pfäundler Schlossmanns Handbuch der Kinderheilkunde, 3. Auflage, Bd. 2, 1923, S. 81.  
 SMITH, J. of Hyg. Vol. 25, p. 165.  
 WEAVER, Abt's Pediatrics, Vol. VI, 1925, p. 298.  
 WILLIAMS, GURREY, et al., Arch. Path. & Lab. Med. 1927, Vol. 4, p. 481.  
 WRIGHT, Studies on Immunization, London 1909.

<sup>1</sup> Including bibliography for »Studies in Scarlet Fever V. Relapse in Scarlet Fever».

FROM THE STOCKHOLM EPIDEMIC HOSPITAL  
(HEAD: DR. A. LICHTENSTEIN)

## **Studies in Scarlet Fever.**

### **IX.**

#### **A Note on the Effect of Individual Isolation on the Course and Complications of Scarlet Fever.**

By

**A. LICHTENSTEIN.**

In my previous paper<sup>1</sup>, I reported on the results of a comparative investigation of the frequency of relapses in a definite number of scarlet fever patients treated in individual isolation, and an equal number of control cases treated in the general scarlet fever ward.

I shall now examine this material with emphasis on the course, complications and other circumstances of interest, such as the Dick reaction and the presence of hemolytic streptococci. For the nature of the study material and the controls, I refer the reader to the paper cited above, and restrict myself here to mentioning that the individually isolated cases are called A cases, and the controls, B cases.

An inspection of the *temperature curves* in the two groups plainly shows that the individually isolated cases throughout exhibited strikingly regular curves, with smaller elevations above normal than are usually found in general scarlet fever wards. This is also evident in a comparison between the aver-

---

<sup>1</sup> Studies in Scarlet Fever, VIII. Further Investigation into Relapses, their Nature and Prevention.

age temperatures of originally uncomplicated A and B cases. However, since in the present benign epidemic, a fairly large number even of the B cases progressed without complications, and consequently with fairly smooth temperature curves, the difference between the average curves of the two groups is not so obvious, and I therefore refrain from reproducing them here.

As for the *frequency of complications*, the very difference in the temperature curves implies that it is lower among the individually isolated cases than among the controls. In addition, the following table gives the frequency of apparent complications during the later course in 152 A cases which were originally uncomplicated, and an equal number of B cases, also at first uncomplicated.

*Table I.*

Frequency of later complications in originally uncomplicated A and B cases.

	Total no. cases	No. cases						Total percentage of complications
		Adenitis	Otitis	Mastoi- ditis	Angina phlegm.	Sinusitis	Nephritis	
A cases	152	11	7	0	0	0	1	12,5 %
B cases	152	31	22	5	2	5	4	45,4 %

It is evident from the table that the total frequency of all the complications is lower in the A cases than in the B ones. At the same time, the only complications that really appeared to any mentionable degree at all were adenitis and otitis, while other complications were extremely unusual in both A and B cases. But the difference in the frequency of adenitis and otitis is so conspicuous, with 11 cases of the former and 7 of the latter among the A cases, and 41 of the former and 22 of the latter among the B ones, that this can not be merely a coincidence.

This comparison thus proves that *a considerable diminution of the complication frequency can be achieved in scarlet fever by the avoidance of treatment in general scarlet fever wards, and the employment instead of more individual isolation.* Plainly, the so-called complications in some cases are due to exogenous infection, either with the scarlet fever virus or with some other secondarily appearing virus. In others, however, the complications appear to be an integral part of the disease. This is true, at any rate, of such complications as set in at the very beginning of the disease — which occurred in my total material of A and B cases, 360 in all, in no less than 56 — and such as occur in perfectly isolated patients in whom the possibility of exogenous infection can be excluded.

I also attach a certain interest to examination of the *Dick reaction* in the A and B cases. In this connection, I must make the prefatory remark that for the past few years, the number of patients with a positive Dick reaction even after an attack of scarlet fever has greatly increased. Where I was able, in a previous study read before the Fourth Northern Pediatric Conference<sup>1</sup> in June, 1927, to report that of 575 cases of scarlet fever, only 10 per cent had positive reactions in the eighth week of illness, I am now compelled to state that the number of positively reacting cases after an attack of the disease in my material is at present very much higher.

In table II on the following page, the Dick reaction at the beginning and end of the disease in the A and B cases is given.

The table shows that *the number of positive reactions after the disease was appreciably larger among the A cases than among the B ones, viz., 46.9 per cent and 23.8 per cent respectively, that is, almost twice as many.*

It seems to me that this circumstance calls for closer investigation; allowance should in this connection be made for the existence of various types of streptococci, the toxins of which may affect the Dick reaction in different ways.

<sup>1</sup> A Contribution to the Question of the Etiology of Scarlatina. Acta Paediatrica, vol. VII, suppl. 2, 1928.

Table II.

Dick reaction on admission and discharge (excluding cases treated with serum).

	No. cases	Dick reaction			
		Admission		Discharge	
		+	—	+	—
A cases	143	110	33	67	76
B cases	143	112	31	34	109

I also consider it important to examine the occurrence of hemolytic streptococci during convalescence in both groups. The following table gives a compilation of the results of such an examination at the beginning and end of the disease.

Table III.

Hemolytic streptococci on admission and discharge.

	No. cases	Hemolytic streptococci			
		Admission		Discharge	
		+	—	+	—
A cases	180	156	24	92	88
B cases	180	153	27	99	81

It will be seen from the table that there is no decided difference between the two groups with regard to the occurrence of hemolytic streptococci at the time of discharge.

No examination of the different types of streptococci has been made in this study material.

In a subsequent paper, I shall investigate whether individual isolation is of any significance in preventing so-called return cases.



### Conclusions.

1. The temperature curves of scarlet fever patients treated in the individual isolation ward are usually more even and regular than in the general ward.
2. The frequency of apparent complications, particularly adenitis and otitis, is very much lower in the isolation ward than in the general one.
3. The Dick reaction remains positive after scarlet fever more often in patients treated in the isolation ward than in the general ward.
4. At the time of discharge, there are hemolytic streptococci to about the same extent in the throats of patients in the isolation ward and in the general ward.

### Summary.

In study material comprising 360 cases, of which half were treated in an individual isolation ward, with one or two patients to each room, and the other half in the ordinary general ward, the course and complications of scarlet fever were studied. Both fever and local complications, especially adenitis and otitis, were much less common in the isolation ward than in the general ward.

The Dick reaction after scarlet fever more often remained positive in the isolation ward than in the general one.

Hemolytic streptococci were found in both groups to about the same extent at the time of discharge.

---

## Studies in Scarlet Fever.

### X.

#### Some Observations on Return Cases.

By

A. LICHTENSTEIN.

One of the greatest difficulties in the care of scarlet fever patients is the impossibility of determining in every case the time at which infectiousness ceases to exist, and isolation may be discontinued. On this account, as we know, there is a certain percentage of *return cases*, i.e., cases which may be assumed to have been infected by scarlet fever convalescents who for one reason or another have retained their infectiousness a longer time than usual. Reports on the frequency of such return cases vary. It is, to be sure, very difficult to recognize which are to be regarded as return cases. For one thing, the maximum incubation period of scarlet fever is not known, and for another, it is only in exceptional cases that the possibility of an infection from another quarter may be excluded with certainty. The term »return cases» is therefore conceived somewhat differently by different authors, mainly with regard to the limit of time between the return home of the primary case and the contraction of the disease by the secondary one, a time limit which is variously estimated. Some authors make it one week, some two, and some even three. For this reason, the reports in the literature as to the frequency of return cases are not absolutely comparable, but we may say in general that the frequency is between 3 and 5 per cent. Thus, for instance, POSPISCHILL & WEISS, of

Vienna, found 3.15 per cent return cases in their very extensive material. SCHLOSSMANN of Düsseldorf found 1.88 per cent between 1907 and 1921, and 2 to 3 per cent between 1921 and 1929.

I find it an interesting point in this connection that the frequency of return cases is usually about the same, regardless whether the average period of isolation has been 7, 6, 5 or even 4 weeks.

Thus, SCHLOSSMANN in 1928, found 2.3 per cent return cases, and in 1929 — after having instituted the rule that patients were to be discharged after only 4 weeks — 3.2 per cent.

Probably, therefore, the majority of cases of scarlet fever cease to be infectious at a fairly early stage, perhaps after only 3 or 4 weeks, while a smaller number retain their infectiousness a longer time.

It is not my purpose here to enter upon a detailed discussion of the older literature in this field. I shall merely call to mind a few circumstances connected with it. The older conception that the scarlet fever virus is transmitted through the scales in desquamation has probably been abandoned by most authorities long since. It is now generally supposed that the virus is mainly carried in the secretions of the throat and nose, or the ears. We have also long been agreed that cases of scarlet fever with complications, particularly suppurating ones (suppurating rhinitis, otitis), considerably prolong the period of infectiousness of a given case. This is apparently also true of mild catarrhs in the throat, with reddened mucous membranes and a persistent mucous secretion. According to AASER, it is striking in this connection that more than 75 per cent of the return cases occur during the cold season, i.e., at a time when catarrhs are prevalent.

It is therefore still generally agreed that wherever possible, the period of isolation should be extended until all signs of complications and catarrhs have disappeared. Of course, it is not always possible to realize this requirement without prolonging the isolation unreasonably. Some cases in which otitis changes

to the chronic form must in any case be discharged although suppuration is still going on.

An all-round clinical examination before discharge, with special attention to the temperature and the ears, nose and throat, and with conscientious individualization in determining the date of discharge is thus *the first and at present the most important step in the prevention of return cases*. It goes without saying that due allowance should be made, not only for the convalescent's condition, but also for the extent to which his discharge endangers others (number of children in the home, care at an orphanage, etc.).

There is no agreement as to the *normal duration of isolation*. It has long been customary to isolate scarlet fever patients for seven weeks. This time limit is based on the fact that desquamation, which was formerly thought to carry the infection, is as a rule terminated at this time. With the modern conception of the manner of infection in scarlet fever, this traditional period of 6 to 7 weeks of isolation seems highly arbitrary.

As a matter of fact, there has been a tendency recently to shorten the time to 5 or 6 weeks, and in some quarters even to 4 in uncomplicated cases. At the Stockholm Epidemic Hospital, we have hitherto adhered to the old rule of isolating for 6 or 7 weeks, with, exceptionally, 5 weeks for uneventfully progressing cases.

With the exception of prolonged isolation in cases with persistent complications, the only attempts formerly made to prevent return cases were the nursing of scarlet fever patients in *special convalescents' wards* during the last part of their hospital stay, with the purpose of avoiding contact with fresh cases (POSPISCHILL & WEISS, SCHICK and others). It was assumed that convalescents through contact with fresh cases, could become carriers of a more infectious form of the scarlet fever virus than their own. However, the first trials of convalescents' wards do not appear to have given such results as to have caused this method to come into more general use. Still, I believe that it may have some value, and deserves a thor-

ough test. More recently, FRIEDEMANN & DEICHER, in particular, have emphasized the importance of special convalescents' wards. In Russia, similar measures are being taken.

In connection with the heightened interest for everything touching scarlet fever, an interest aroused by the well-known American investigations into the nature of the scarlatinal streptococci and their influence on the disease, investigations have been instituted into new possibilities of preventing return cases.

At first, it was believed that the *hemolytic streptococci* always demonstrable in the throat at the onset of the disease regularly disappeared in the further course of it. It was then thought possible to estimate, by testing for the presence of hemolytic streptococci, when a given case ceased to be infectious. This conception naturally proceeds from the premise that the streptococci are to be regarded as the etiologic factor causing the disease.

The idea of solving the problem of preventing return cases in this way has been taken up especially in Germany and Russia.

In Germany, FRIEDEMANN & DEICHER have strongly supported this method, asserting that it would be possible, by making the patient's discharge depend on bacteriological control, to essentially reduce, indeed, to prevent entirely, the occurrence of return cases. According to these authors, the isolation should not be terminated until after three negative tests for hemolytic streptococci in the throat and nose.

They also maintain that not only the convalescent's person is to be considered at the time of discharge, but also the objects he may have used. Epidemiologic experience seems to indicate the possibility of indirect transmission of the scarlet fever virus, a possibility for which support has recently been sought by the demonstration of hemolytic streptococci on toys, books, etc. (FRIEDEMANN & DEICHER, TEICHMANN and others).

The Berlin Health Commission published a communication in 1928, the aim of which was to encourage investigation into the possibility of making the discharge of scarlet fever patients

dependent on bacteriological testing for hemolytic streptococci. The advantages of such a proceeding, it was thought, would be the possibility both of shortening the duration of isolation in a large number of cases, and perhaps of preventing return cases.

However, doubts were soon expressed in several quarters as to the possibility of advancing along this path. Thus, HÜHNERMANN, ELKELES & MARCUSE, KLINGBERG, SELIGMANN, HAPPE & THIELE and others asserted that we can not, at least for the present, allow the discharge of scarlet fever patients to depend on the results of bacteriological testing for hemolytic streptococci.

SELIGMANN actually found a higher percentage of return cases occasioned by convalescents discharged after 3 negative bacterial tests than by those who still had positive reactions. Of 1149 belonging to the former group, 31 (2.7 per cent) gave rise to return cases, while of 1613 in the latter, only 16 (1 per cent) did so.

In Russia, extensive investigations appear to have been made on this question. JUDALEWITSCH, LESKOW & BAUER and BAUER & MINKIEWITSCH state that repeated bacteriologic examination of throat and nose may serve as a valuable aid in determining the date of discharge.

As we see, opinions differ as to the value of this method.

To me, it seems obvious that at the present stage of our knowledge, there are very great difficulties involved in the estimation of the infectiousness of a given case of scarlet fever on the basis of tests for the presence of hemolytic streptococci.

First and foremost, it should be emphasized that the part played by the streptococci in scarlet fever can not yet be regarded as fully elucidated. It is also generally known that to a certain extent, hemolytic streptococci may be found in healthy persons as well as in patients suffering from quite other diseases than scarlet fever. Nor is there as yet in existence any clinically practicable method of distinguishing between the scarlatinal streptococci and other kinds of hemolytic

streptococci. Finally, numbers of return cases have been observed that were plainly infected by convalescents in whom no hemolytic streptococci could be demonstrated in spite of repeated examinations.

I also soon came to the conclusion that the use of this method would by no means lead to a shortening of the isolation period, but on the contrary, to a *prolongation* of it for the majority of patients.

In a large number of our cases, the patients were examined for hemolytic streptococci at admission and discharge, i.e., at an interval of 42 to 56 days (as a rule 49 days). The specimens were taken with platinum loops and immediately smeared on plates. Table 1 gives the results of one throat test in each patient at both admission and discharge.

Table 1.

Hemolytic streptococci in the throat in scarlet fever (1 test for each patient).

	Admission	Discharge
Total no. cases . . . . .	2909	2510
No. cases + . . . . .	2411	1476
Percentage + . . . . .	83	59

This table shows that in material comprising almost 3000 cases, with only *one* test taken, 83 per cent had hemolytic streptococci at admission to the hospital. Repetition of the test reveals the presence of such streptococci in practically every fresh case of the disease.

However, we may not in this connection entirely overlook the circumstance that there are, though rarely, undoubted cases of scarlet fever in which it is impossible to demonstrate the presence of hemolytic streptococci. Only recently, I observed a case of unmistakable scarlet fever with a positive blanching reaction giving 3 negative tests for hemolytic streptococci.

In this connection, however, we are most interested in the results at discharge. We find here, still with only *one* test, that no less than 59 per cent had hemolytic streptococci in the throat. Repeated tests, possibly with specimens from the nose too, would undoubtedly have raised this figure considerably. In some cases, the presence of hemolytic streptococci could be demonstrated as long as four to five months after contraction of the disease.

Under such circumstances, it is plain that no shortening of the isolation period would be gained for the majority of patients if one or more negative tests were required. In consideration of the fact that the frequency of return cases when patients before discharge are carefully tested clinically and epidemiologically, does not exceed a few per cent, it seems unreasonable to prolong the period of isolation in scarlet fever in the majority of scarlet fever cases.

I have made a compilation of the return cases at the Stockholm Epidemic Hospital (where practically all cases of scarlet fever in Stockholm are treated) that occurred from 1925 to 1930 inclusive. In the course of this time, 3783 cases were discharged from the hospital, and of these, 117, i.e., 3 per cent, occasioned 120 return cases. *I count as return cases all such as lived in close contact with the convalescent and contracted the disease within two weeks of the day of discharge.*

Table 2 gives the distribution of return cases for each year.

Table 2.

Year	No. cases of scarlet fever discharged	Cases giving rise to return cases	
		No.	Per cent
1925	1128	26	2.2
1926	511	15	3
1927	278	9	3.3
1928	560	25	4.2
1929	739	31	4
1930	567	14	2.5



This table shows that the frequency of return cases does not vary much from year to year, and is always comparatively low.

It is an interesting fact that BAUER & MINKIEWITSCH found that 3 per cent of the cases discharged from special convalescents' wards with repeated negative streptococci tests gave rise to return cases, thus exactly the same frequency I found in my material without having paid any attention to the possible presence of streptococci at discharge.

SELIGMANN, as I have mentioned before, also found return cases in about 3 per cent, discharged after 3 negative tests.

In consideration of the report to be found in the older literature, for instance in AASER, that return cases are most common during the cold season, I tabulated the 120 return cases caused by the 117 discharged ones mentioned above, according to the month in which they occurred (table 3).

Table 3.

Month	Jan.	Feb.	March	Apr.	May	June	July	Aug.	Sept.	Oct.	Nov.	Dec.
No. return cases . . .	17	7	10	6	8	15	16	6	4	9	6	16

It can be seen in this table that the return cases occur to a large extent in the summer months too.

A fair number of the sources of infection presented a few, though always slight symptoms at discharge, as table 4 shows. I have here also included cases with moderate redness of the throat, and in these our estimation was sometimes of necessity slightly arbitrary.

Table 4.

117 sources of infection at discharge					
	No symptoms	Rhinitis	Pharyngitis	Otitis	Subfebrile without other symptoms
No. . .	78	16	21	2	9
Per cent	66.7	13.7	17.9	1.3	7.7

Experience thus plainly shows in my material too that cases discharged with still persisting rhinitis, pharyngitis, otitis or else a not quite normal temperature, though without local symptoms, are more often than others the cause of return cases.

Unfortunately, not even great care helps in every case, such as discharging as far as possible only patients who are free of fever and complications to homes in which there are other children who have not had the disease. In spite of this precaution, return cases may occur, plainly occasioned by patients in whom not even the most careful clinical examination reveals any signs of an infectiousness lasting longer than usual.

In table 5, the sources of infection of the return cases are grouped according to the duration of the disease.

*Table 5.*

Duration of isolation in sources of infection.

Weeks	5	6	7	8	9	10	12	15	18
No. cases	5	8	44	18	16	2	2	2	1

This table shows that the majority of the return cases in my material were occasioned by convalescents discharged after 5 to 7 weeks, but even after an isolation of 8 to 9 weeks, there is a fair occurrence of return cases.

Very rarely, return cases developed from infection by patients who had been isolated 10 to 18 weeks. These usually had complications (most commonly otitis with mastoiditis) which prolonged the hospital stay. But they gave rise to return cases in spite of the fact that the complications were cured at the time of discharge.

On a few occasions, I observed a manner of infection which I find sufficiently interesting to deserve mention. Patients who had had suppurating otitis during their hospital stay were discharged as recovered. After some time, in connection with an ordinary cold, there was a relapse of the otitis,

the ear began to run again, and a new case of scarlet fever appeared in the family. This happened in one case no less than 50 days after discharge.

One patient, isolated for 103 days, not for scarlet fever complications, but because of erythema nodosum contracted during convalescence, infected his sister with scarlet fever as soon as he was discharged.

I have wondered whether possibly the relapses so common in this city in the last few years<sup>1</sup> might not have played a part in giving rise to return cases.

Examining my material with this in mind, I found that of the 117 source cases, 18, i.e., about 15 per cent, had relapses during their hospital stay. As the total average relapse frequency between 1925 and 1930 was 7.6 per cent, it appears that cases with relapses more often cause return cases than those without, in spite of the fact that the time of isolation is always prolonged to at least 5 weeks after the relapse, even when the latter occurs late in the disease.

Of course, it is of interest to investigate to what extent it may be possible to reduce the frequency of return cases by avoiding contact between convalescents and fresh cases. I had occasion to do this in connection with an extensive experiment with individual isolation of scarlet fever patients, undertaken mainly to study relapses.<sup>2</sup> In the course of this investigation, which has been going on since the autumn of 1929, 200 unmistakable cases of scarlet fever have been treated up to the present time in a special isolation ward. For each of these, one control case was selected and treated in the general scarlet fever ward with unlimited contact between convalescents and fresh cases.

Table 6 shows the frequency of return cases in both these groups.

Although these figures are small, the difference is so manifest that it nevertheless indicates in every case the likelihood of a favourable effect of individual isolation in prev-

<sup>1</sup> Studies in Scarlet Fever V., *Acta Paediatrica*, Vol. X, 1931.

<sup>2</sup> Studies in Scarlet Fever VIII, *Acta Paediatrica*, Vol. XI, 1931.

Table 6.

	No. cases	Convalescents trans- mitting infection		No. exposed children	Infected cases	
		No.	Per cent		No.	Per cent
Individual iso- lation . . .	200	5	2.5	195	5	2.6
General ward	200	11	5.5	172	12	6.9

enting return cases. Attempts along these lines are being continued.

If such isolation may be one means of diminishing the frequency of return cases, it is my opinion that the research of the last few years has also opened another possible road. I refer to the attempt to immunize in the home of the scarlet fever patient before his discharge from the hospital, any other children who are open to the suspicion of being susceptible to the disease. This means has been suggested by KINLOCH, SMITH and TAYLOR in 1927. These authors tried to obtain the desired result by immunization with scarlatinal streptococcic toxin. Investigators in Russia appear to be working along the same lines.

As we have in the Dick reaction a possible means of judging with at least some degree of probability an individual's susceptibility to scarlet fever, and since we have in immunization with scarlatinal streptococcic toxin, or perhaps better, anatoxin, a harmless means of changing a positive reaction to negative, I regard this as a method deserving of trial on a large scale, though at first only on volunteers.

It should nevertheless be kept in mind that as long as the etiology of scarlet fever is not fully clear, all attempts to institute scarlet fever prophylaxis by biological means must be regarded as being still at an experimental stage.

### Conclusions.

- 1) On material comprising 3783 cases of scarlet fever covering the period from 1925 to 1930 inclusive, there was a frequency of about 3 per cent of return cases.
- 2) The existence of local complications (especially suppurating ones) or a not quite afebrile temperature increases the risk of return cases.
- 3) Return cases may also be caused by patients entirely free of symptoms at discharge, even after an isolation period of 8 weeks or more.
- 4) Cases with relapses appear to cause return cases more often than those without.
- 5) Examination for the presence of hemolytic streptococci can not, at least for the present, be made the basis of estimation of the proper date of discharge.
- 6) It should be possible to attain a diminution in the frequency of return cases by
  - a) thorough clinical examination of convalescents, with strict individualization in determining the time of isolation, which should be prolonged as long as any complication remains, even when there are only symptoms of a simple catarrh in throat or nose;
  - b) avoiding the care of convalescents together with fresh scarlet fever cases;
  - c) immunization by scarlatinal streptococcic toxin or anatoxin of children in the home who have a positive Dick reaction.

### Summary.

The author discusses the frequency, causes and possible prevention of scarlet fever return cases. In a compilation of the return cases occurring at the Stockholm Epidemic Hospital from 1925 to 1930 inclusive, he finds that the frequency is about 3 per cent. The main factors giving rise to such cases are, even after isolation lasting 8 weeks or more, patients

with complications (particularly suppurating ones), not quite afebrile temperatures or relapses. However, cases without demonstrable symptoms of any kind may also give rise to return cases.

The author also discusses the efforts made in other quarters to base judgement of the infectiousness of a given case on the presence of hemolytic streptococci in the throat, but decides that this criterion is not, at least for the present, a valid one.

The first and most important step in the prevention of return cases is in his opinion a thorough clinical examination before discharge, and conscientious individualization in determining the date of discharge. But there are two possibilities of favourably affecting the frequency of return cases, viz., individual isolation of scarlet fever patients, and immunization of the other children in the patient's home who have a positive Dick reaction.

#### Literature.

- AASER, Verhandl. d. IV. nord. Kongr. f. inn. Med. (Nord. med. Ark. 1903, Abt. II Anhg S. 51).  
 BAUER u. MINKIEWITSCH, Deutsch. med. Wochenschr., 1930, S. 2123.  
 ELKELES u. MARKUSE, Deutsch. med. Wochenschr., 1928, S. 1849.  
 FRIEDEMANN u. DEICHER, Deutsch. med. Wochenschr., 1925, S. 1893.  
 HAPPE u. THIELE, Arch. Kindelhk., Bd. 88, 1929, S. 175.  
 HÜHNERMANN, Deutsch. med. Wochenschr. 1929, S. 733.  
 JOUDALEWISCH, LESCHKOW u. BAUER, Klin. Wschr., 1959, S. 162.  
 KINLOCH, SMITH u. TAYLOR, J. of Hyg., Vol. 26, 1927, p. 327.  
 KLINGBERG, Münch. med. Wschr. 1929, S. 1833.  
 POSPISCHILL u. WEISS, Über Scharlach. S. Karger, Berlin 1911.  
 REICH u. TEICHMANN, Wien. kl. Wschr., 1927, S. 521.  
 SCHICK, cited by SCHLOSSMANN.  
 SCHLOSSMANN, Pfaundler u. Schlossmanns Handbuch, Bd. 2, 1931.  
 SELIGMANN, Deutsch. med. Wochenschr. 1928, S. 1329.  
 —, Deutsch. med. Wochenschr. 1929, S. 1184.

## **A study of the electrocardiogram in infants of normal conditions and during treatment with cod liver oil and vigantol.<sup>1</sup>**

By

**I. JUNDELL, M.D.** and **N. STENSTRÖM, M.D.**  
Prof. of Pædiatrics.                      Docent of Medicine.

### **Part I. The normal Ecg. of the child during the first year of life together with observations on the influence of infections on the Ecg.**

The communication between the venous and the arterial part of the circulatory system during fetal life causes the blood pressure to be the same within the right and left ventricle of the heart, the walls of the right ventricle being then of about the same strength as those of the left. Just after birth this communication is closed, and the difference in peripheral resistance in the vessels of the systemic circulation as compared with that in the pulmonary vessels causes the strength of the ventricular muscle to adapt itself accordingly so that the wall of the left ventricle grows considerably stronger and thicker than that of the right. The way in which the balance between the muscular strength of the left and the right ventricular walls may influence the features of the electrocardiogram (Ecg.) is known from the investigations of Lewis (1) and others, and we also know, that the Ecg. of the new born child has features indicating a right ventricular preponderance, but, as far as we are aware no detailed study has been made

<sup>1</sup> Investigation in connection with a work of I. JUNDELL and J. BILLING, which will be published later.

of the normal alteration of the Ecg. during the first period of post-fetal life.

The present study of the normal electrocardiographic conditions during the first period of life, extending from a few days after birth till the age of twelve months, was made with the view to obtain normal standards with which the Ecg. could be compared in cases where pathological conditions were expected when the children were given cod liver oil or irradiated ergosterol (in the form of Mercks preparation »Vigantol»). The experience is the outcome of observations made at Allmänna Barnhuset, Stockholm, from January 1928 till December 1929. The one of us, Jundell, took the initiative of performing the investigations and is responsible for the feeding details, the treatment and the clinical observations, and the other, STENSTRÖM, has done the electrocardiographic work and prepared and written the paper. The study of the normal Ecg. of the baby has been made in connection with the study of the influence of cod liver oil and Vigantol on the curve, and the observations have been made on healthy babies, suckled by their mother or by a wet nurse or fed by mixtures of cows' milk, and when they grew a little older other kinds of food were added of a composition commonly used in the hospital.

Our conception of the normal Ecg. is based partly on a series of observations on babies, which only received the ordinary food, and on which the Ecg. was examined every fortnight, and partly on records obtained from babies in the oil- and Vigantol-experiments before treatment was commenced and during the time passed before pathological alterations produced by the treatment by occasional diseases or other pathological conditions could be traced in the curve.

The Ecg. was always recorded in recumbent position, electrodes being wound round the arms and the left leg in the usual manner. Records were taken in the three conventional leads by means of a string-galvanometer of the Cambridge model, and the standardization deviation of 1 cm. for 1 millivolt was photographed for each lead. The children



were kept quiet by their nurse and, if necessary, they were also permitted to suck a bottle containing a sugar-solution.

In thirteen children the Ecg. was examined before they had reached the age of two weeks, in one of them already on the third day after birth. Besides, the number of observations made at the different ages will be seen in the following table (table 1).

Table 1. The direction of »the electrical axis of the heart» in the children.

Age at the examination	Number of cases observed	Direction of the electrical axis (the angle $\alpha$ in degrees).		
		maximum	minimum	average
0—15 days . . . . .	13	180°	110°	130°
15—30 " . . . . .	15	160°	75°	118°
1—2 months . . . . .	16	150°	80°	110°
2—3 " . . . . .	24	120°	60°	89°
3—4 " . . . . .	22	120°	55°	83°
4—5 " . . . . .	21	95°	65°	77°
5—6 " . . . . .	23	90°	50°	71°
6—7 " . . . . .	18	90°	50°	67°
7—8 " . . . . .	14	85°	60°	72°
8—9 " . . . . .	14	85°	50°	67°
9—10 " . . . . .	9	80°	60°	69°
10—11 " . . . . .	7	75°	40°	61°
11—12 " . . . . .	6	70°	45°	60°
12—13 " . . . . .	3	60°	40°	48°

Owing to the conditions already mentioned, namely that the left ventricle after birth increases in strength more than the right the »electrical axis of the heart» will during post natal development turn anti-clockwise, until it at last reaches the direction characteristic of the Ecg. of the full grown individual. At birth and for a short time afterwards the initial complex of the ventricular Ecg. (the *QRS*-deviations) is dominated by the downward *S*-deflection in lead I, and in lead III the upward *R*-deflection is the greatest. The Ecg. of the new-born child thus obtains features which later during life

are seen in right ventricular prepondenace which may develop in certain forms of valvular heart disease, usually severe and old cases of mitral stenosis. Later, in the first few months of life, an alteration of the balance takes place, by which the upward deviation (*R*) becomes the dominating one also in lead I.

This alteration of the balance between the left and the right ventricle we have followed by constructing the electrical

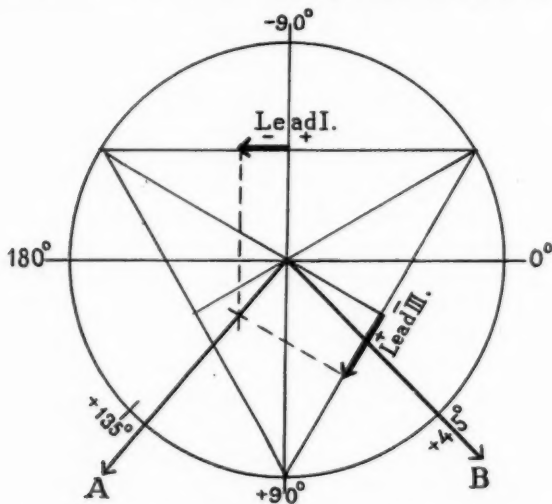


Fig. 1. Method of construction of "the electrical axis of the heart".

A = direction of axis in new born.

B = " " " " adult.

axis of the heart according to the principle of the equilateral triangle of Einthoven, and the direction of the axis we have indicated as degrees of a circle in which the triangle is inscribed according to the publication of CARTER, RICHTER and GREENE (2) (see fig. 1). The axis was constructed, according to the principles laid down by the said authors, from the curves obtained in leads I and III and was determined within 5°.

As it is well known the Ecg. of the adult, except for alterations in heart disease, has constant features, which are

individually characteristic, but the Ecg. of the one individual differs, maybe considerably, from that of another. In normal adults the direction of the electrical axis is found within the quadrant between  $0^\circ$  and  $+90^\circ$  (see the figure) and in most cases according to our own experience it is found between

angle of the «electrical axis».

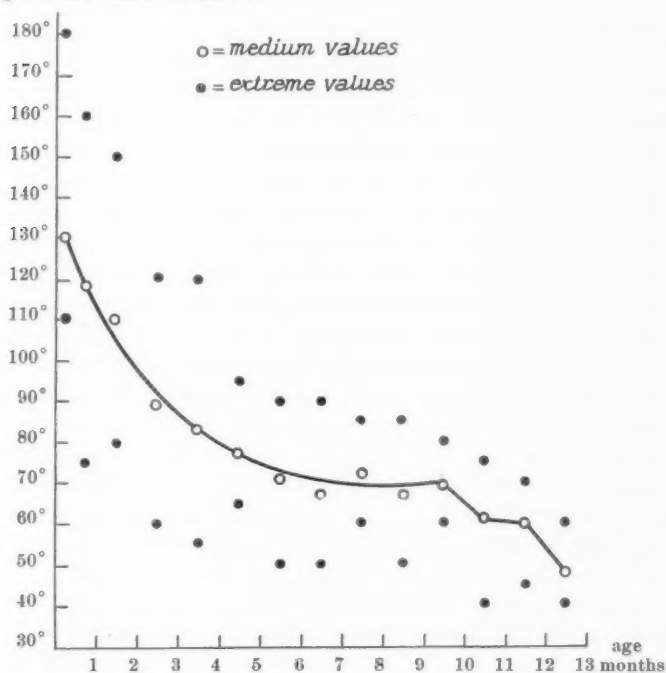


Fig. 2.

$+30^\circ$  and  $+45^\circ$ . Certainly in healthy adults there are circumstances which may cause variations in the direction of the axis of a kind not present in the baby. Thus, for instance, intense work and bodily strain, even when the heart is not diseased, tends to increase the strength of the left ventricle and turn the axis towards  $0^\circ$ . The direction of the axis, however,

must vary in different babies and these variations ought to be of the same or at least nearly the same degree as in different adults. Anyhow, it is not astonishing that variations of the direction of the axis amounting to  $80^\circ$  have been observed in different baby individuals of the same age. The direction of the axis in the babies examined is given in table 1, and from the average figures of the table the results are graphically recorded in fig. 2.

The most extreme position of the axis observed in this investigation was that of a debilitated triplet with a weight at birth of 2290 grm. in whom the direction of the axis on the 13th day of life was found at  $180^\circ$ . Later the axis of this child was turned in the normal manner until irregularities in the turning occurred through the influence of the oil treatment and when the child was aged  $1\frac{1}{2}$  month the direction was observed at  $+110^\circ$ . His two brothers weighed at birth 2260 grm. and 2060 grm. respectively showed in the same time turnings of the axis from  $+160^\circ$  to  $+120^\circ$  and from  $+110^\circ$  to  $+90^\circ$  respectively. The last mentioned value ( $110^\circ$ ) was the lowest found during the first two weeks of life. In one child examined already on the 3rd day of life the direction of the axis was found at  $+150^\circ$  and in another examined 6 days after birth it was found at  $+115^\circ$ . Between the extreme values the other observations are comparatively regularly spread and the average direction of the axis in the babies between 0 and 15 days of age lies at  $+130^\circ$ .

Many of the children examined were born prematurely or otherwise debilitated at birth (twins or triplets). There is, however, no difference as to the direction of the axis in such children and in those which are viable and of full weight at birth. Nor is such a difference to be expected as it may be taken for granted that the circulatory conditions do not change during the last month of fetal life except that there takes place a general increase in the size of the heart which is of no importance in this connection. The alterations in the Ecg. occurring in the first period of post-fetal development depend, as has already been mentioned, upon the rearrangement of

the circulation along new lines and these are the same for all individuals whether the child is of full weight or not.

As will be seen from table 1 and fig. 2 almost the entire turning of the axis takes place during the first four months of life; initially it turns rapidly but later more and more slowly. At the end of these four months an equilibrium seems to have been established, when the angle of the axis has reached about  $+70^\circ$ , and this direction is maintained for the following few months. In those cases in which the turning could be checked in the same child during the whole period of movement it never swung to and fro but progressed steadily and followed in the main parallel with the average curve of fig. 2.

The average values obtained from the 5th to the 9th month of life are utmost identical but in the 10th month there suddenly occurs a further turn of the axis and the average value of its angle falls from about  $+70^\circ$  to about  $+60^\circ$ . The observations, however, from which the average values from the 10th month onwards have been calculated, are few in number and this may probably have influenced the result. It is, however, very likely that the subsequent, sudden occurring turning of the axis is a real one, particularly if it is remembered that children at this very age grow much more active and take exercise which involves an increased claim on the circulation which in its turn must be compensated for by an increased output of the left ventricle of the heart. The values obtained of the angle of the axis of the heart at an age of 12 months indicate, however, that its turning is not yet completed.

Unfortunately we have no cases to elucidate such alterations, that may occur after the end of the first year of life but there must be a further turning of the axis in as much as the average value of its angle in adults, according to our experience, lies at about  $+45^\circ$ . It seems very likely, however, that a further turning occurs in that period when the children begin to run and jump about in their games being thereby subjected to further increased exercise.

Except the alterations just mentioned in the direction and size of the deflections of the Ecg. it might be expected that the times of the curve would be increased when the body and the heart grow in size. The times concerned are the  $a-v$  conduction time and the time of spread of the ventricular activation, in the curve represented by the  $P-Q$ -interval and the  $QRS$ -time. Concerning the time of the entire ventricular systole — the  $Q-T$ -interval of the Ecg. — this, too, might be prolonged, but its prolongation is very difficult to ascertain in the babies. This time, namely, in contrary to the  $a-v$  conduction time and the  $QRS$ -time, varies very much with the heart rate, in as much as an increased rate is not only produced through shortening of diastole but also through a considerable reduction of the systolic period of the heart. In examinations of the kind here in question it is, however, hardly possible to ascertain that the record is made at a normal heart rate unless it is obtained during sleep. It certainly often happened that the youngest babies fell asleep during the recording but generally the application of the electrodes and so on at the test excited the children. Most of them, since they had experienced one or more examinations, kept still and quiet, but others — even if they were set at ease through a feeding bottle — screamed and struggled so that it was very difficult to obtain a suitable curve. On such occasions satisfactory records could only be obtained through an enduring watch for taking a chance at intervals of comparative quietness. Rather great variations of the heart rate occurred because of the circumstances just mentioned and our curves cannot be used for a study of the heart rate and factors which are intimately dependant on the rate. The times of the entire systole (the  $Q-T$ -time) which have been recorded in the first two groups of table 1 (during the first month of life) vary between 0,22 and 0,27 sec. and most records show times between 0,22 and 0,25 sec.

The  $a-v$  conduction time is the period of time elapsing between the commencement of the auricular contraction and the start of the contraction of the ventricle. During this time

the auricle is the first to contract and, secondly, activation takes place of the auriculo-ventricular conduction system and the impulse is propagated to that point of the ventricle which is the first activated. The initial phase of the ventricular Ecg. (the *QRS*-deflections) is completed during the time of activation of the entire ventricle. The processes passing on during the *a-v* conduction time — at least during the last part of it — and the *QRS*-time are approximately comparable with the conduction in a motor nerve included the end plate process. From this it might be assumed that the length of the times in question would be directly proportional to the extent of the conducting tissue, i.e. the length of the bundle of His from the *a-v* node to the point of the ventricle first activated and the distance within the ventricular conduction system passed by the impulse between the moments when the first and the last points of the ventricular muscle are activated. — Considering the way of propagation of the contraction of the auricle the same argumentation might also be true for this. — Under the assumption that the conduction rate in these tissues remained constant during all the life the times in question would be found to be increased in proportion to the growth in size of the heart.

The times of the electrocardiographic curves were determined in lead II after the plates had been enlarged by means of a projection apparatus so much that one second measured 50 cm. and the times could be defined within 0.005 sec. The times of the curves of the examined children will be found in table 2.

The individual variation in the length of the times is hardly as great as in healthy adults. As seen from the tabular review the times during the first 6 months of life are rather inconsiderably increased and, further, there is a proportionally very slight difference between the times of the new born child and the adult. According to the experience of Lewis (3) the normal *a-v* conduction time in healthy adults measures between 0,12 and 0,17 sec. and the *QRS*-time measures 0,06 to 0,10 sec. WENCKEBACH and WINTERBERG (4) state that 0.18 sec.

Table 2. The times of the Ecg. of the babies.

Age months	Number of cases	A—V conduction time, sec.			QRS-time, sec.		
		max.	min.	average	max.	min.	average
0—1 . . . . .	17	0,11	0,08	0,097	0,07	0,05	0,053
1—2 . . . . .	12	0,10	0,09	0,093	0,07	0,05	0,06
2—3 . . . . .	8	0,11	0,09	0,103	0,06	0,05	0,056
3—4 . . . . .	4	0,11	0,09	0,10	0,07	0,05	0,06
4—5 . . . . .	3	0,10	0,10	0,10	0,07	0,06	0,065
5—6 . . . . .	6	0,11	0,08	0,10	0,07	0,05	0,066
6—7 . . . . .	4	0,13	0,095	0,109	0,075	0,06	0,066
		Medium 0,0985			0,0581		

is the highest limit for a normal *a—v* conduction time. According to our own experience the *QRS*-time usually measures between 0,06 and 0,08 sec.

The comparatively small average prolongation of the times showed in table 2 has taken place during a time when the body weight was more than doubled; and during the period elapsing from the time when the curves of the new-borns were obtained until the times characteristic of the adult were reached there was an increase in weight and length of the body from about 3 kg. and 50 cm. to about 60 kg. and more than 150 cm., and during this time the size of the heart grew in at least the same proportion. *Therefore it is impossible that the conduction times of the heart are merely dependant on the length of the conduction system, but the conducting power of its tissue must also be increased during growth.*

As far as we know no attention has previously been paid to this increase of the reaction rate of the conducting tissues of the heart during growth. It was first observed by STENSTRÖM in animals examined in AGDUHR's and STENSTRÖM's investigations: »The appearance of the Ecg. in heart lesions produced by cod liver oil treatment» and in Part VII of these papers p. 226—227 the authors give a summary report of their experience on this point. Controlling microscopical sections from animals at different stages of growth AGDUHR was able to state in that connection that the cells of the con-



duction tissue had a greater cross section in old animals than in quite young ones. Observations on children give further elucidation on this point, especially when compared with the well-known conditions in the adult, and they are in complete accordance with the experience gathered from animals.

As far as we can see the conditions seem to be the following: During growth of the heart the cells of its conduction tissue grow also in size and increase in cross section; and through the conducting paths being increased in breadth the impulse travels more rapidly. In this way a compensation is established without which the heart would react slower the larger it became.

It is at any rate a fact that the reaction rate of the growing heart (in the *P—Q*-interval is also inclosed the time of the auricular contraction!), or at least its conducting tissue adapts itself to the size of the organ in such a way that, when the heart grows and the distances within it are increased, there is simultaneously also an increase of the conduction rate of the conducting tissue.

Now, it may be questioned, why is this adaptation not complete? A definite although comparatively small increase of the times in question can almost regularly be found and the average values of the times are no doubt somewhat higher in adults than in babies during the first months of life. Thanks to some experiences partly gained during our investigations at Allmänna Barnhuset we are able to elucidate this question. The control children as well as those treated with cod liver oil or Vigantol were subjected to careful clinical supervision. During their stay in hospital, varying in different cases between 1 and 10 months, the children now and then took ill with infections of different kinds, and checking the electrocardiograms with regard to the infections we found in most of the cases small but definite variations of the curve especially with regard to its times.

Out of 24 children, intended to be controls, 9 took ill with chicken-pocks, most running a very mild course with low fever or no increase at all of temperature. In evident con-

nection with the disease there occurred in 4 of these children prolongations of the  $a-v$  conduction time, ad maximum from 0,10 to 0,12 sec., and in one case there was a slight prolongation of the  $QRS$ -time, from 0,075 to 0,08 sec. without any definite alterations of the outlines of the ventricular curve.

Catarrhal conditions of the throat and the respiratory tracts, »Grippe», »Influenza», with slight fever were observed in 8 cases and in 6 of these, evidently in causal connection with the infection, sudden prolongations occurred of the  $a-v$  conduction time ad maximum from 0,105 to 0,13 sec. In one case the  $QRS$ -time was increased from 0,07 to 0,08 sec.

In 2 cases of erysipelas, in the one where the child had a high temperature (about  $39^{\circ}$  C.) for a month, the  $a-v$  conduction time was seen to increase from 0,08 to 0,11 sec. and in the other, complicated with otitis media, the  $a-v$  conduction time rose from 0,11 to 0,12 sec. and the  $QRS$ -time from 0,7 to 0,85 sec.

Some of the children which previous to their admission to hospital had been through repeated infections showed high initial values of their Ecg.-times. Thus a boy,  $6\frac{1}{2}$  months old, of this category had an  $a-v$  conduction time measuring 0,13 sec. which subsequently remained constant.

No doubt intoxications also play a rôle in diminishing the conduction power. Several observations indicate that this might be the case. Among our children we had three cases of rather severe icterus neonatorum. In one of these, aged 17 days, the  $a-v$  conduction time measured 0,11 sec. and the  $QRS$ -time 0,06 sec.; in the second case, aged 29 days, the times measured respectively 0,10 and 0,055 sec. and in the third case 0,08 and 0,07 sec. when child was 11 days old. Compared with the figures of table 1 the  $a-v$  conduction time in the first case is evidently rather long and in the last case the  $QRS$ -time is longer than is usually the case; in the last case the pulse rate was also depressed by the icterus (75 beats per minute).

One of our children to whom repeated injections of serum

were given, followed by rise of temperature, exhibited a prolongation of the  $a-v$  conduction time from 0,10 to 0,12 sec.

Throug AGDUHR's and STENSTRÖM's investigations into the influence of cod-liver oil on animals it was found that this oil given in sufficient doses for a sufficiently long time causes prolongations of the times which may remain after the stop of the medication, and the report on the corresponding conditions given in this paper gives definite arguments in favour of the same being true in man.

As to the well known prolongations produced by drugs of the digitalis group it is not our experience, however, that these prolongations are irreparable.

On the other side we have no reasons to suspect any factors correlated with the food given to our children for having caused the alterations in question because no such alterations have occurred except in a close and definite relation to infections or other factors just mentioned.

The maximal prolongations observed in close connection with the infections do not usually last in toto but the times are reduced after the infection has passed. However, nearly without exception part of the total prolongation remains as a reminiscence of some lesion sustained to the heart through the infection.

Conditions analogous to those observed in the infections of our children are rather frequently met with, though even more pronounced, in infections of the adult, especially in rheumatic fever. In such cases there sometimes occurs a more evident myocardial affection with  $a-v$  dissociation or bundle branch block. At times the block is observed for a period to be complete and rather frequently ventricular beats are dropped. This more severe stage is usually passed in a very short time but is followed by a stage during which the  $a-v$  conduction time is rather much prolonged, and in many cases a certain prolongation remains for a long time or presumably all through life, exhibiting values of 0,22 to 0,26 sec. or even more.

In referring to these facts we hold as our opinion that

*the reason, why the adaptation of the conduction power to the size of the heart is frequently not complete, might at least partly be found in damage to the conducting tissue by infections or the like during life.* Such infections involving the heart may very likely have passed without any clinical signs of heart disease. That it need not necessarily be a question of grave infections is evident from what has been mentioned concerning so frequent and easily passing diseases as chicken pox and the »influenza» or »Grippe» of the children, and in adults it is well known that heart block might occur in infections of otherwise quite harmless character.

In connection with infections in 5 cases out of the 24 mentioned definite alterations occurred in the features of the ventricular complex without any prolongations of the *QRS*-times. These alterations concern the outlines of the *QRS*-complex as well as the direction and shape of the *T*-summit. Presumably the causes of these alterations have been lesions of peripheral parts of the Purkinje tissue producing alterations in the sequence of activation within the ventricle; considering the frequent anastomoses of the Purkinje network it is very possible that changes in the sequence in which different parts of the ventricular muscle are activated can take place without any prolongation of the total activation time.

On the strength of the above mentioned points of view compared with anatomical observations, especially considering cod-liver oil lesions in animals examined by AGDUHR and the one of us (STENSTRÖM), it may be assumed that *the lasting reduction of the conducting power connected with infections and the like are caused by local reductions of the cross section of the conducting tissue occasioned by destruction of some of its cells.* Moreover the observations in a case of heart-block published by STENSTRÖM (6) caused by an inflammatory process of the node of TAVARA and the bundle of HIS, where the patient died when the lesion was about to heal, lends further support to such an assumption. The fact that defective conduction and even complete block, as in the case just referred to, may heal completely or but for a minor rest, appearing as a slightly

prolonged conduction time, is thus explained that an increase in the tension and the like of the tissue in the vicinity of the inflammatory focus might reduce the reaction rate in parts of the conducting tissue through mechanical pressure or defective nutrition, but the action of toxins might also have the same effect. The persistent deficiency in the conduction, on the other hand, is most likely caused by destruction of certain cells of the conducting tissue. The observations seem to indicate that such small destructions occur very frequently and if these are the only cause of the total prolongation of the times of the Ecg. during life most individuals must once or several times during life have been subjected to some slight myocardial disease.

If it holds true that the prolongation during growth of the  $P-Q$  interval and the  $QRS$ -time is due to infections or other accidental lesions in the conduction system one ought to find in the case of a person having escaped such noxious events exceptionally short times. This is just what seems to happen. Thus LEWIS and GILDER (7) state the lower limit of a normal  $P-Q$  interval to be 0,13 sec., and in a review of 342 cases SCHRUMPF (8) states that the normal limits of this time are 0,075! and 0,125 sec. measurements of the same class which occurs in young babies. According to our own (STENSTRÖM) experience values as small as 0,12 sec. are now and then met with in adults and a  $QRS$ -time of 0,06 sec. is of rather frequent occurrence.

On the other hand, in cases of compensatory hypertrophy of the heart in valvular disease in adults the  $QRS$ -time is usually found to be comparatively very long. Thus, in cases of insufficiency of the aortic valve, not only do we find the direction of the electrical axis of the heart characteristic of left ventricular preponderance, but, moreover, we find a prolongation of the  $QRS$ -time, approaching the upper normal limit (0,10 sec.) or even more prolonged, although the features of the curve otherwise do not admit a diagnosis of a localized defective intraventricular conduction. The prolongations seen under such conditions might be explained by the growth of

the cross section of the conducting tissue being arrested at the end of normal growth, wherefore a compensatory increase of the conduction rate is not possible in grown up people.

### Summary.

The principal difference between the normal Ecg. of the baby and that of the adult is that the dominant deflection within the *QRS*-complex in lead I in the baby-Ecg. is directed downwards as in right ventricular preponderance in the adult.

The direction of the »electrical axis of the heart» in the two first weeks of life lies at an angle of average  $+130^\circ$  ( $+180^\circ - +110^\circ$ ).

During the first 4 to 5 months of life the axis turns anti-clockwise to about  $70^\circ$ ; the *R*-deflection becomes the dominant in lead I.

At the age of 5 to 9 months the direction of the axis remains at  $70^\circ$ . In the 10th month when the child grows more active there is a further turning but the direction of the axis characteristic of adults is not reached in the first year of life.

The *a-v* conduction time and the *QRS*-time in the first month of life have an average length of 0,097 and 0,053 sec. (0,08—0,11 and 0,05—0,07 sec.). They are certainly shorter than in the adult but far from so much shorter as could be expected considering the growth in size of the heart.

The rate of reaction in the conduction system of the adult is undoubtedly considerably greater than in that of the baby, and an adaptation of the conduction power to the size of the heart takes place during growth. The increased conduction rate is with all probability caused by a growth in size of the conduction system giving an increased cross section of the conducting tissue.

The conduction power is suddenly reduced now and then during life in connection with infectious or toxic lesions of the heart, most likely through destruction of some of the cells of the conducting tissue, by which the cross section of the conducting path is locally reduced.

There are reasons to assume that the repeated occurrence of such small destructions, in part if not complete, is the cause of the times of the Ecg. being longer in the adult than in the new born baby.

**Part II. The apperance of electrocardiogram in infants treated with cod liver oil and Vigantol, with some observations on the influence of vitellus on the electrocardiogram.**

Investigations by AGDUHR (9) have revealed that degenerative destructions can be produced by cod liver oil in most organs of the body and that severe lesions of the heart may be found in cod liver oil intoxications. In investigations carried out by AGDUHR and STENSTRÖM (l.c. 5) the lesions of the heart have been subjected to further analysis by means of electrocardiographic examinations of the animals during the period of treatment. Among the results of these investigations it was found that alterations of the Ecg., evidently due to the oil treatment, occurred even in treatment with a very small dose of oil if only maintained for a sufficiently long period of time. Alterations occurred in all species of animal examined: white mice, rats, rabbits, dogs, pigs and calves. The destructions in the heart and the alterations of the Ecg. varied in different species of animal; rabbits exhibited the most prominent alterations; in rats the lesions were rather inconsiderable. In comparison with the anatomical lesions found in the post mortem examinations the alterations of the Ecg. might seem rather small but definite changes of the Ecg. were sometimes present even in cases where small doses of oil were given and where the anatomical destructions proved to be of minor degree. The animals were checked during the time of treatment by repeated examinations of the Ecg., and the period of time when the first alterations of the Ecg. occurred could thus be stated.

The alterations of the Ecg., that appeared were due to decrease of the conducting power in the conduction system of the heart together with destructions of its muscle, and they



occurred mainly as block symptoms with prolongations of the conducting times or even apparently complete blocks.

The noxious effect of the oil might vary in different individuals of the same species of animal, but even minute doses of oil might produce prominent alterations. Thus, so small a dose as 0,05 cc. of oil per kg. body weight per day (in a calf) was observed to produce definite alterations of the Ecg.

Studying the electrocardiographic conditions in some of the animals (white mice and rabbits) used in the investigations of the cod liver oil problem carried out by HERLITZ, JUNDELL WAHLGREN (11) STENSTRÖM (12) was able to confirm the comparative results won in his investigations in collaboration with AGDUHR (l.c.).

HERLITZ, JUNDELL and WAHLGREN (l.c.) also studied the effect of ergosterine irradiated with ultraviolet rays in the form of »Vigantol» (Merck), and the Ecg. — studied by STENSTRÖM (12) — as well as the morphological examinations in animals treated with this remedy proved that it had a similar noxious effect as cod liver oil.

Through studies of MALMBERG (12) on infants it was proved that the cod liver oil causes the same anatomical destructions in human babies as in animals and in one case, published by WERNSTEDT (14) in which the child was treated with comparatively large doses of Vigantol, the examinations of the Ecg. (made by STENSTRÖM) proved a defective *a-v* conduction to be present.

#### A. The Ecg. in cod liver oil treatment.

The investigations in question were performed for the sake of testing whether the doses of cod liver oil usually employed at the present time, were large enough to produce alterations in the Ecg. of healthy babies in the period of time that the treatment usually lasts, and whether the doses of Vigantol prescribed for the same conditions were noxious.

The children in which the effect of the treatment was examined were healthy children of wet nurses at Allmänna Barnhuset or other children received for nursing, some of



which were debilitated at birth but otherwise of good health. The children were fed on a diet which investigations in our controls had proved incapable of producing any heart lesions.

Electrocardiographic examinations were made at intervals of two weeks during the time of treatment and the curves were checked with controls obtained before the initiation of treatment. All curves were recorded under the same conditions which have already been described (p. 114).

According to the experience gathered from animal experiments the alterations of the Ecg. to be found would principally appear as failures of the conduction, the auriculo-ventricular ones as prolongations of the *P—Q* interval and the intraventricular ones as prolongations of the *QRS*-time, together with variations in the outlines of the ventricular curve. As stated in describing the Ecg. in the normal children not treated with any oil the *QRS*-complex is normally prominently altered within the first months of the post-fetal development. Because of this it is necessary to take these normal variations under consideration by checking the curves and especially is it necessary to mention that the normal turning of the electrical axis always proceeds in the same (anti-clockwise) direction. Any irregularities on this point, appearing in such a way that the direction of the axis occasionally shows a higher value of its angle than those previously obtained, are pathological.

The most conspicuous changes of the ventricular Ecg., those which are produced by complete bundle branch block, were hardly excepted to be found, nor did they occur in these investigations. Concerning the diagnosis of minor variations in the mechanism of ventricular contraction far less pronounced variations in the features of the ventricular Ecg. must be estimated. As we have set out in part I (p. 126), in cases of minor destructions of the peripheral parts of the conduction system, the *QRS*-time must not necessarily be prolonged and the alterations in the outlines of the *QRS*-complex are not always very obvious. According to the experience gathered from animal experiments in cases of comparatively very small alterations in the Ecg., the *T*-summit is the detail of the curve

that proves most sensible in this respect and at first and most obviously varies its features (compare especially the Ecg. in the dogs of the AGDUHR-STENSTRÖM's investigations). In our healthy control babies the *T*-summit, in spite of the turning of the axis, retained nearly constant features, in any case it was never observed suddenly to change in height or direction. Therefore, sudden changes in the outlines of *T*, in height or direction, are considered as pathological. When such alterations appear it mostly occurs in connection with prolongations of the *QRS*-time and frequently also with minor variations in the features of the *QRS*-complex, which are usually also evident in the form of alterations of the direction of the electrical axis. Usually these alterations are most conspicuous in lead III, and in our opinion they are no doubt signs of changes in the mechanism of the ventricular contraction connected with blocks in the peripheral parts of the Purkinje network or with myocardial damage. This opinion is based on numerous observations of this kind made on animals treated with cod liver oil, in which the alterations of the Ecg. were compared with detailed anatomical study of the heart (compare the papers of AGDUHR and STENSTRÖM). Because of this we may state that alterations of the *T*-summit alone, and especially combined with minor alterations in the *QRS*-complex, are symptoms of lesions within the myocardium or the conducting tissue («arborization block»), although no diagnosis as to the localization in the heart is possible in accordance with the usual rules.

In part I of the present paper it is set out, how infections of various kinds may influence the conducting power of the heart which in agreement with similar changes in adults might depend upon inflammatory (or toxic) lesions of the myocardium with its conduction system. In such lesions of the ventricular conduction system prolongations of the times may also occur as also variations of the features of the curve. Because of this it has been necessary to exclude from consideration all treated cases in which alterations occurred in such a connection with infections, that they might have been produced by noxious events in the infection.

---

Table 3. Survey of the children treated with cod liver oil.

No.	Hospital-Journal No.	Age at commencement of treatment	Duration of treatment	$\alpha$ -v conduction time		QRS-time		Appearance of curve.	Time of first alterations after commencement of treatment
				Initial	Maxim.	Initial	Maxim.		
1	579/28	4 1/2 months	3/4 months	0".10		0".05	0".05	No change.	1 1/2 months
2	121/28	14 days	1 1/2 "	0".10	0".10	0".05	0".06	Obvious change in T <sub>III</sub> and QRS.	"
3	608/27	5 months	2 "	0".10	0".11	0".05	0".06	No obvious change.	"
4	114/28	15 days	3 "	0".09	0".11	0".055	0".06	(Change of T <sub>III</sub> ; irregular turning of the axis.	"
5	81/28	22 "	3 1/2 "	0".09	0".10	0".05	0".06	Change of the curve esp. in lead III.	"
6	297/28	1 month	4 "	0".10	0".12	0".06	0".07	(Small alterations of T <sub>III</sub> irregular turning of the axis.	3 1/2 "
7	341/28	7 months	5 "	0".11	0".12	0".05		Change of the curve esp. in lead III.	1 1/2 "
8	4/28	3 "	7 "	0".09	0".10	0".07	0".09	Variations in T(III).	1 1/2 "
9	294/28	4 months	8 "	0".10	0".12	0".04	0".07	(Variations in T. Changes in QRS (after 7 months) irregular turning of the axis.	2 "

<sup>1</sup> Received only 2 tea-spoonfuls per day of the oil.

The influence of cod liver oil (*Oleum Jecoris: Pharm. Suec.*) has been studied in 12 healthy babies and in one suffering from rather advanced rhachitis. The daily dose of oil was 3 tea-spoonfuls (about 15 cc) except in one case (no. 6 in table 3), where only 2 spoonfuls were given. During the time of treatment 7 of the healthy children took ill with infections but in 4 of these (cases 3, 4, 8, and 9 of the table) no variations occurred in the Ecg. which could be due to the infection or the infection occurred far later than those alterations which developed on account of the oil treatment. In the remaining three cases there is a probability that at least part of the Ecg.-alterations are due to infections. Table 3 contains only the »uncomplicated» cases.

In one case (no. 7) the *a-v* conducting time initially recorded was comparatively long (0.11 sec.) which in all probability was due to infections that the child had had when admitted to the hospital; the child was known to have been repeatedly ill and it was admitted because of impetigo. The other initial *a-v* conduction times are of normal length. The comparatively long initial *QRS*-time in case 8 is also connected with an infection (*varicellae*) in as much as the time was observed to increase in connection with the disease; at the commencement of treatment, however, the conditions were stabilized. The cause of the ultimate increase of the time in this case, when a value was reached even rather high for an adult, can not have been any infection.

In case 1, where the treatment was electrocardiographically controlled for only  $\frac{3}{4}$  of a month no alterations of the Ecg. could be found, but in all the other cases, with times of treatment extending over at least six weeks, alterations occurred. These alterations, however, never reached any particularly far advanced degree. The prolongations of the times were usually fairly small and of about the same size as the prolongations observed in the infections of the children. Only in three cases was the *a-v* conduction time increased by 0.02 sec. (20 %—22 % of the initial time). The *QRS*-time in one case remained constant but in the others prolongations occurred measuring be-

tween 0.005 and 0.03 sec. (8 %—75 % of the initial times). In one of these cases the common features of the curve are retained although the *QRS*-time two months after the commencement of treatment was increased from 0.05 to 0.06 sec. (by 20 %); in all the others, however, definite alterations of the features of the Ecg. were observed, usually in respect of shape and height of the *T*-summit. These alterations, as a rule, were most conspicuous in lead III, where the *T* grew diphasic or varied distinctly in height, eventually inverting from upward to downward direction or vice versa. As seen from the table these alterations were usually followed by simultaneous variations in the features of *QRS*, which are also in evidence by obvious irregularities in the normal turning of the electrical axis.

As a common characteristic of all the alterations it may be pointed out that they did not remain constant, after having first appeared. On the other hand, after alterations having occurred, the curve during continued treatment showed a variability in times and details of its outlines, which, in comparison with the conditions present in cases not treated and with the state during the time before the occurrence of the first alterations, might be pointed out as quite a peculiar appearance. These conditions are in complete agreement with those previously observed in animals and they are in all likelihood due to lesions occurring through the toxic influence of the oil in the form of certain degenerations which do not necessarily involve a complete destruction of the cells but which even during continued influence of the oil may be partly repaired. On the other hand, however, lesions occurring later on, in another place than that injured at first, may call forth alterations in the mechanism of contraction which from electrocardiographic point of view compensate the first ones. If, for instance, the one bundle branch becomes incompletely blocked in such a way that merely a retardation of the impulse takes place, restoration of the shape of the curve might occur, if a similar blockage appears at some place of the other branch, which from a electrocardiographic point of view is symmetric-

ally located to the first; the result of both injuries may only be a — perhaps rather inconsiderable — prolongation of the *QRS*-time.

Electrocardiographic alterations of the kind met with can be expected to occur in anatomical lesions of the heart of the nature appearing in animal experiments and in MALMBERG's investigations of human babies (i.e.) and they tally well with the alterations occurring in the Ecg. of such animals in which no particularly far advanced cod liver oil lesions were present. As infections and other noxious conditions can with certainty be excluded there can be no doubt that the alterations of the Ecg. of our children in the group in question were caused by cod liver oil lesions of their hearts.

Another fact which indicates that the alterations in question in all the cases are caused by the cod liver oil, itself is the coincidence in time between the occurrence of the alterations in the Ecg. of the different cases. In all cases but one variation of the Ecg. was observed for the first time six weeks or 2 months after the commencement of treatment. Concerning the odd case (no. 6), where the alterations occurred first after 3 1/2 months of treatment, it was found that this child was given a smaller dose of oil than the others, namely, 2 tea-spoonfuls instead of 3 spoonfuls.

In the three case excluded because of the possibility of their alterations being partly of infectious origin their Ecg. showed changes of about the same degree as the others, only that some of them coincided with infections. — As has been stated above (part I) there is no difference as to the appearance of the Ecg. between the toxic and the infectious lesions. — That the infection, at least in one of the excluded cases, was the cause of the alteration of the Ecg., seems to be apparent from the fact that the alteration occurred during the infection (otitis media with fever) and far earlier than according to our experience of the other cases, could be expected had it been due to the oil.

Concerning the child suffering from rachitis, a boy, which at the commencement of the treatment had reached an age of

3 1/2 months, it chanced to be the subject of congenital heart disease. His Ecg. at the first examination still retained the features characteristic of the now-born, with a position of the electrical axis at an angle of  $180^\circ$ , indicating a right preponderance, which remained for all the time of observation, lasting about a year, the position of the axis only varying between  $-175^\circ$  and  $-170^\circ$ . In spite of cod liver oil treatment — 3 tea-spoonfuls daily for 8 1/2 months — the times of his Ecg. are not much increased; the *P-Q* interval increasing from 0.095 to 0.10 sec. and the *QRS*-time from 0.06 to 0.07 sec. The increase took place in the first two months of treatment but repeated infections make the judgement of the cause of it uncertain. It does not seem very likely that his rachitis caused the alterations to remain comparatively small, especially in the light of the experience of AGDUHR and STENSTRÖM that the toxicity of the oil is not dependant on its contents of antirachitic vitamine.

*From the study of children treated with cod liver oil it is thus apparent that alterations occur in their Ecg:s, these alterations being of a uniform type in accordance with what might be expected from the experience gathered in animal experiments. By a dose of oil of 3 tea-spoonfuls a day the alterations are found to occur after six weeks to 2 months of treatment. In one case in which a minor dose — 2 spoonfuls per day — was given it took 3 1/2 months for the alterations to become visible.*

#### **B. The electrocardiographical conditions in babies treated with emulsion of cod liver oil.**

An investigation of the noxious effect of emulsion of cod-liver oil in human babies is of special interest because of the statements made by AGDUHR that the emulgated oil in some species of animals proved considerably more noxious than the same amount of now-emulgated oil. Especially were white mice very sensitive to the action of emulsion. Thus, in the experiments of AGDUHR and STENSTRÖM, a dose of cod liver oil of 5 cc. per kg. body-weight per day, when given emulgated,

produced evident alterations of the Ecg. within two weeks of treatment, and the animals died if the treatment was continued for 4—5 months. If the same dose was given nonemulgated the first alterations of the Ecg. appeared far later (after about 3—4 months) and the animals lived until they were killed 12 months after the initiation of the experiment. However, the same immense increase of the sensibility to emulsion of the oil could not be proved in any of the other species of animal examined.

To prove the reaction in this respect in human beings we have treated some of our children — in all 5 of them — with emulsion of cod liver oil, in which the oil was emulgated in water with the aid of gum arabic. In two of the cases 3 teaspoonfuls of emulsion, containing  $7\frac{1}{2}$  cc. of oil, were given for respectively 7 and 10 days, whereafter the dose was increased to 3 dessert-spoonfuls a day (containing 15 cc. of oil), which corresponds to the dose used in our experiments with the pure oil; in the other cases this last dose was given during all the time of treatment.

A review of the results of the electrocardiographic observations in these cases is given in table 4. In two of the cases, no. 3 and no. 4, the initial times of the Ecg:s are comparatively long, most probably because of previous infections. In case 4 the child had no infectious disease as far as could be ascertained while in hospital, but child no. 3 went through an attack of »influenza» with rhinitis and otitis media; the treatment, however, was not commenced until it had regained stable electrocardiographic conditions. In case 5 the child had an attack of »influenza» with 3 days of fever at the same time, when the dose of emulsion was increased, and because of this we are not sure whether the infection or the oil medication was the cause of the prolongation of the times of its Ecg. The remaining 4 cases must be accepted as uncomplicated.

In all the cases alterations of the Ecg. were observed of the same appearance as described in cases treated with pure oil. The variations in the features of the curves, however,



Table 4. Survey of the children treated with emulsion of cod liver oil.

No.	Hospital- Journal No.	Age of the commence- ment treat- ment.	Duration of treat- ment months.	Dose of emulsion per day	a-v conduc- tion time.		QRS-time		Appearance of curve	Time of first alterations after com- mencement of treatment
					initial	maxim.	initial	maxim.		
1	219/29	1 month	3 1/2	3 dess.-spoonfuls	0".09		0".05	0".07	No obvious alterations (irregular turning of the axis	1 1/2 months. (1 1/3 " (11 days).
2	6/29	2 months	3	3 " "	0".105	0".12	0".055	0".07		
3	3/29	5 "	2 1/2	3 tea spoonfuls after 7 days increased to 3 dess.-spoonfuls	0".11	0".13	0".065	0".07	Change of appearance (irregular turning of the axis	22 days.
4	114/20	5 2/3 "	3	3 dess.-spoonfuls	0".11	0".12	0".065		Change of T	14 "
5	2/28	5 months	3 1/2	3 tea-spoonfuls after 12 days increased to 3 dess.-spoonfuls	0".10	0".12	0".06	0".07	Change of T	22 days.

<sup>1</sup> Complication with infection.

were not greater but rather a little smaller than in the cases treated with the pure oil. — It must not be inferred from this that the anatomical lesions of the hearts were minor in the cases treated with the emulsion. — A noteworthy difference, however, is present, in as much as the alterations occurred earlier in the cases which received the emulgated oil. For in the uncomplicated cases alterations were observed in two of them at the examination 5–6 weeks after commencement of treatment and in the two remaining cases they occurred even earlier, respectively 22 and 14 days after the start of treatment. In one of the first cases (no. 2), however, a slight increase of the *P-Q* interval as well as of the *QRS*-time was already observed at the examination 11 days after the start.

When these observations are compared with those made in the cases treated with the corresponding dose of pure oil, where the alterations did not occur until after 6 weeks of treatment, we may state, that *the same increased noxious influence of the emulsion, which is known to occur in white mice, seems to be present also in human beings.*

#### C. The Ecg. in babies treated with Vigantol.

In the introduction of part 2 it was referred to investigations that proved that ergosterine irradiated with ultraviolet rays in the form of »Vigantol» (Merck) produced in animals cardiac lesions of the same nature as cod-liver oil; also on man a noxious effect of Vigantol has repeatedly been observed. On such conditions we found it necessary also to investigate the influence of Vigantol on the human Ecg. This investigation was performed in exactly the same way as described above concerning the cod liver oil. The Vigantol was given diluted with sesame oil (in animal experiments this oil was proved not to produce noxious effects (12)) and the dose of Vigantol was varied from 3 to 24 drops per day of Merck's first original preparation (which was about 5 times as strong as the later standardised preparation).

Table 5. Survey of the children treated with Vigantol.

No.	Hospital- Journal No.	Age at the commence- ment of treatment	Duration of treatment	Dose of Vigantol (drops, per day), <sup>2</sup>	$\alpha$ -v-conduction time		QRS-time		Appearance of curve	Time until first altera- tions after the commen- cement of treatment
					initial	maxim	initial	maxim		
1	90/28	2 days	$\left\{ \begin{array}{l} 9 \text{ days} \\ 20 \text{ " } \\ 5 \frac{1}{2} \text{ months} \end{array} \right.$	$\left\{ \begin{array}{l} 2 \\ 6 \\ 9 \end{array} \right.$	0".10		0".055	0".06	(Irregular turning of the axis	2 months
2	80/28	11 "	$\left\{ \begin{array}{l} 2 \text{ months} \\ 2 \frac{1}{2} \text{ " } \end{array} \right.$	$\left\{ \begin{array}{l} 6 \\ 9 \end{array} \right.$	0".10	0".12	0".06	0".07	Variations in the T-summit	2 "
3	380/28	21 "	2 months	9	0".10	0".11	0".06	0".07	Variations in the curve. Ir-	1 month.
4	410/28	1 month	7 "	9	0".10	$\left\{ \begin{array}{l} 0".11 \\ (0".12)^1 \end{array} \right.$	0".05	0".07	(regular turning of the axis	1 $\frac{1}{3}$ "
5	310/28	2 months	10 "	9	0".10	$\left\{ \begin{array}{l} 0".11 \\ (0".135)^2 \end{array} \right.$	0".04	0".06	(Irregular turning of the axis.	1 $\frac{1}{3}$ "
6	318/29	$\frac{1}{3}$ "	$\left\{ \begin{array}{l} 7 \text{ days} \\ 3 \frac{1}{2} \text{ months} \end{array} \right.$	$\left\{ \begin{array}{l} 6 \\ 24 \end{array} \right.$	0".10	0".13	0".05	0".065	(Irregular turning of the axis	(2) $\frac{2}{3}$ "
7	280/29	5 days	3 months	24	0".10	0".12	0".055	0".065	(Variations in the T-summit. Irregular turning of the axis	1 "
8	221/29	10 $\frac{1}{3}$ months	2 "	24	0".12	0".13	0".065	0".08	Variations in the T-summit	1 "

<sup>1</sup> Later alterations probably partly caused by infection. <sup>2</sup> Later alterations probably partly caused by infections (extrasystoles). <sup>3</sup> No record between 1 and 2 months after commencement of treatment.

Series of examinations of the Ecg. were made in 18 babies treated with Vigantol. Most of these, however, fell ill with infections during the period of treatment and in no less than 10 of them alterations occurred in the Ecg. under such conditions that we can not exclude them as being caused, at least partly, by the infections disease. Thus only 8 uncomplicated cases remain and even in two of these (No. 4 and No. 5 of table 5) infections occurred in a late period of the treatment after the occurrence of alterations presumably produced by the Vigantol, and in these cases we can not be sure of the origin of variations in the Ecg. in the further progress of treatment.

In case 5 ventricular extra systoles thus occurred in connection with otitis media  $2\frac{1}{3}$  months after the initiation of the treatment, and these extra systoles were constantly observed at the examinations in the following  $7\frac{1}{2}$  months. As extra systoles merely occurred in some odd case among all those animals treated with cod liver oil preparations examined by STENSTRÖM (in all more than 250 animals and much more than 1000 records), we are inclined to assume in this case that the extra systoles were produced by some lesion of the heart in connection with the infection.

Five of the children in table 5 received as a final dose 9 drops of Vigantol per day but in two cases (see the table) they initially received a minor dose. Three children were treated with 24 drops a day, one of them commencing with a minor dose.

The *a-v* conduction times at the start of treatment are of the normal length except in case 8, a boy, aged 10 months, who had previously suffered from infections; his time is comparatively long, measuring 0".12. In all cases except case 1 the *a-v* conduction time was increased during the period of treatment by about as much as in the children treated with cod liver oil. The same was the case with the *QRS*-time, this remaining constant only in case 2. In all the cases without exception alterations of the features of the curve were observed, which could not be accepted as normal. These altera-

tions were caused by changes in the mechanism of contraction of the heart produced by myocardial lesions or disturbances in the function of the intraventricular conduction system, which can hardly have been caused by anything else than the influence of the Vigantol.

Concerning the time at which the alterations occurred we can see a certain but not quite regular connection between the extent of the necessary period of treatment and the size of the dose. In cases 1 and 2, in which small initial doses were given, the Ecg. remains constant the longest time. Out of those children treated with the larger doses we have no record of the Ecg. in case 6 between one and two months after the initiation of the treatment and most likely the alterations of the curve which were present at the examination 2 months after the start of treatment had occurred far earlier although they were not established after one month. We also regret that we have not more frequent records of the Ecg. in the other children treated with the larger doses. Considering the size of the dose and the point of time at which the alterations occurred in the cases treated with smaller doses one could expect in cases 7 and 8, which received large doses, to meet with alterations earlier than one month after the start. Most likely this would have been found if the records had been made with shorter intervals than two weeks.

In all the 10 cases in which infections complicated the judgement of the results we met with alterations of the Ecg., partly prolongations of the times and partly changes in the features of the curves. In most cases these were of the same extent as in the uncomplicated cases, but in some of the infected cases the alterations were evidently more prominent. This was also the case in cases 3 and 5 in which the alterations occurred in the later period of treatment when infections (varicellae, bronchitis, »influenza», Otitis) were present.

From the experience gained in these observations *we can state that there is decidedly no difference between the behaviour of the Ecg. in cod liver oil treatment and in cases treated with Vigantol. Bot preparations produce in children alterations of*

the Ecg. of the same nature which in animal experiments have proved to be connected with degenerative lesions of the myocardium and the conducting tissue.

From the time of treatment necessary to produce the alterations it is possible to gain an approximate knowledge of the dose of Vigantol which *in respect of its noxious effect* corresponds to a definite dose of cod liver oil. From the figures in our tables *the dose of cod liver oil which we have used — 3 tea-spoonfuls a day — might be estimated to correspond to a dose of Vigantol of between 6 and 9 drops per day.*

#### D. The Ecg. in two babies treated with vitellus.

According to investigations made by JUNDELL (15) the common yolk of egg contains antirhachitic vitamine, and some Russian authors (IGNATOWSKI (16), STAROKADOMSKI (17), STUCKEY (18), ANITSCHKOW and CHALATOW (19)) have observed, that animal substances such as vitellus, containing cholesterin, may produce degenerations in the walls of the blood vessels and in the parenchymatous organs in herbivorous animals. HERLITZ, JUNDELL and WAHLGREN (l.c. 11) found (in white mice) that degeneration of the heart-muscle of the same kind as that occurring in cod liver oil intoxication may also be produced by yolk of egg.

We have not made any systematic investigation in this connection of the effect yolk of egg on the Ecg. Two babies, however, which received vitellus, irradiated with ultraviolet rays were examined side by side with our other cases and the experience of the electrocardiographic conditions in these cases might be of interest in this connection.

One of the children was for two months given 1 gram per day of native yolk of egg irradiated with ultraviolet rays. In one of the records, obtained 1  $\frac{2}{3}$  months after the initiation of the treatment, the *QRS*-time was increased from 0.05 to 0.06 sec. but in the following and last examination a retrogression had taken place to the initial value of the time. There were no infectious complications. Because no more alterations

of the curve took place except the turning of the electrical axis, which proceeded in quite a normal way, we dare not be positive about the significance of the variation of the *QRS*-time.

The other child was given a powder of desiccated vitellus irradiated with ultraviolet rays, during the first 14 days one tea-spoonful per day and during the following 7 months 2 tea-spoonfuls per day. At the examination 6 weeks after the commencement of treatment the *a-v* conduction time had increased from 0.10 to 0.12 sec. and the ventricular curve had also changed both as regards the features of the *QRS*-complex and the *T*-summit. After two more weeks the *QRS*-time was found to be increased (from 0.05 to 0.06 sec.) and in the following examinations minor variations of the curve were repeatedly observed; the *a-v* conduction time varied to and fro between 0.11 and 0.13 sec. and the *T*-summit varied in height and direction in the same way as we have found to be characteristic during treatment with cod liver oil or Vigantol. Five months after the commencement of treatment the case was complicated by an infection (otitis) which at least partly might have caused the still progressive variations, of which we may mention a further prolongation of the *a-v* conduction time to 0.14 sec. and of the *QRS*-time to 0.065 sec.

*The observations made in this last case indicate that the vitellus most certainly contains the same noxious property as the cod liver oil and the Vigantol.*

From those children — 62 in number — on which series of examinations of the Ecg. were performed, 4 died during their stay at Allmänna Barnhuset. One of these belonged to the controls, two were treated with cod liver oil and one with Vigantol. In all of them the cause of death was infections of the respiratory tracts, capillary bronchitis with bronchopneumonia. Unfortunately, no autopsical anatomical examinations could be made exact enough for deciding whether degenerative destructions were present in the treated cases of the kind typical of cod liver oil or Vigantol lesions. Nor are there any facts, in favour of the treatment being the cause of the fatal end of the disease.

### Review and discussion.

Through electrocardiographic examinations repeated at intervals of two weeks in children treated with cod liver oil, with emulsion of such oil, with Vigantol and in one case also with vitellus one found that changes of the Ecg. appeared if only the treatment was continued for a sufficiently long time. The alterations observed were of such a kind that they must have been produced by changes in the mechanism of contraction of the heart of the nature of blockage of the conduction system and other myocardial lesions. Symptom of irritation in the form of extra-systoles did not occur. The symptoms of blockage never proceeded so far as to complete *a-v* dissociation or even dropping of ventricular beats the conduction rate only being reduced. Likewise, concerning the intraventricular conduction no great lesions occurred producing aberrant complexes characteristic of complete bundle branch block but we observed only minor prolongations of the *QRS*-time together with small variations of the features of the ventricular complex, especially with regard to the shape and height of the *T*-summit.

The alterations, even when most marked, hardly reached such an extent that the curve, if not compared with its previous features could be said to be evidently pathological. When the curves obtained after a period of treatment were checked with those recorded before the commencement of treatment the alterations, however, were very obvious and when we know that such alterations did not occur in the healthy control children, we must conclude that they were caused through lesions produced by the treatment.

The observations in control-children, who passed through infectious diseases showed that in connection with such disease the Ecg. sometimes might vary in quite the same way as in oil or Vigantol treatment. Because of this it was necessary to exclude from consideration all those cases in which infections could possibly have caused the alterations of the Ecg. Through this our material was much reduced and from our



36 treated cases we dare assign only 21 as quite free from objection in this respect. No doubt a greater material might have been desirable but in consideration of the consenting results obtained in the different cases our observations would seem, however, to be sufficiently reliable.

Taking it for granted that the alterations of the Ecg. are due to heart lesions produced by the oil or the Vigantol, which we consider sure enough after the experience gathered in previous animal-experiments, we are able to determine the period of treatment needed for appreciable lesions to occur. Naturally, however, minor lesions may occur far earlier than the appearance of the alterations of the Ecg., and the experience from the animal experiments gathered by AGDUHR and STENSTRÖM proved that the morphological lesions were mostly far more advanced than could be expected from the features of the Ecg. When electrocardiographic alterations appear, wide-spread myocardial degeneration is as a rule already present.

The time of treatment elapsing until the first alterations of the Ecg. occur is of course determined by the dose of oil or Vigantol given. The dose of cod liver oil used in our present investigation — 3 tea-spoonfuls per day — produced alterations after 6 weeks and the same dose of oil produced, when given emulgated, alterations within one month. Within the same time (1 month) we also observed alterations when giving Vigantol in a dose of 24 drops per day and when giving 6 drops per day they occurred after 2 months of treatment. The effect of a definite dose will of course also be depend upon the size of the child. The children here examined were all less than 12 months old and their body weights varied between 2 and  $9\frac{1}{2}$  kg. during the time of treatment. In determining the dose, however, no attention was paid to the body weight but even if we had varied the dose in correspondence with the weight, this could hardly have given more adequate results because the control of the Ecg. was not made frequently enough to decide the time more exactly, at which the first alterations occurred. Naturally, however, the doses spoken of here must

in older children be active for longer periods before producing any lesions.

We are able to state that heart lesions may appear already after one or two months of treatment but, on the other hand, wide experience shows that in general practice severe or fatal lesions have not even occurred after treatment for a year or more with cod liver oil in doses used in this investigation. In some of our cases the oil was given continuously for 8 months and in one case the child received Vigantol, 9 drops daily, for 10 months. In spite of these long periods of treatment we did not observe any alterations of the Ecg. of such a kind that might have been produced by continuous progress of the lesions first observed but after the appearance of these the curves presented only to and fro variations, indicating the presence of pathological processes going on in the heart. Some of these later variations, as, for instance, a reduction of an *a-v* conduction time, which was previously prolonged during the treatment, must mean a recovery — mostly, however, incomplete — of the initial lesion. In experiments upon white mice AGDUHR and STENSTRÖM found that a rather complete recovery, functionally as well as morphologically, could take place after cessation of the treatment, and some of their experiment on calves give further elucidation of these observations. It is even possible that during the progress of treatment an increased resistance, or habituation or some sort of immunity to the noxious element of the oil might occur. An experience in support of such an assumption was made in AGDUHR's and STENSTRÖM's experiments on rabbits, for two of their animals which had previously been given minor doses of oil for a long time exhibited after a period of treatment with larger doses electrocardiographic alterations and anatomical lesions which were remarkably small in comparison with the findings in animals only treated at once with the larger dose of oil. Furthermore, it must be pointed out that the experience from animal-experiments teaches us that enormous myocardial lesions may develop before life is endangered through the heart lesions.

When the cod-liver oil or the other preparations are used as antirhachiticum there is usually, however, no question as to how great a dose can be given without producing perilous lesions of the organs. Far much smaller doses than those investigated here contain the sufficient amount of the vitamine necessary. Considering the toxic by-effects of the oil, however, the doses and the duration of the treatment should be limited in such a way as to avoid all lesions, even if such lesions do not prove perilous to life by the doses and periods of treatment which have been commonly in use up to the present time.

Concerning the influence of infections on the Ecg. it was stated above that these infections — at least in part — must be the factor causing the times of the Ecg. to be increased during life and there are reasons for accepting our assumption that the reaction power of the conducting tissue, and perhaps all the muscle of the heart, would be greater and the heart capable of meeting greater demands, had it not now and then been the seat of minor injuries, when its bearer passed infections or was influenced by toxic agencies. To judge from the experience gathered in the present investigation and all previous investigations on the injurious effect of the cod liver oil and Vigantol we have reasons to count an intensive treatment with these remedies as belonging to those noxious influences because of which the adaptation of the reaction rate of the tissues of the heart to the increase in size of the normally growing organ will be incomplete.

Taking these circumstances under consideration we must set our hearts upon refraining from using greater doses of cod liver oil or Vigantol than those just sufficient in the treatment of rhachitis or for prophylactic treatment. Our present investigation gives an approximate information about the doses and times that should not be exceeded in the treatment, namely, 3 tea-spoonfuls of cod liver oil per day given for six weeks, 6 drops of Vigantol daily for 2 months and 9 drops for 1 month. Cod liver oil in emulsion and larger doses of Vigantol proved to produce lesions in so short a time that they ought not to be used in the treatment at least not in very young babies.

### Summary.

Cod liver oil and Vigantol (and also vitellus) given to children during their first 12 months of life produce alterations of the Ecg., due to lesions of the conduction tissue and the myocardium.

The alterations of the Ecg. are of the same appearance as those obtained in experimental treatment of animals, but no very great alterations were observed to be produced by the doses used in this investigation.

The alterations appear after a definite time of treatment depending upon the size of the dose used. The noxious effect of 6 drops of Vigantol daily corresponds approximately to that of 3 tea-spoonfuls per day of cod-liver oil and produces definite alterations of the Ecg. after 1 1/2—2 months of treatment.

Emulsion of cod liver oil has in children a considerably more noxious effect than the same dose of oil not emulgated.

---

### References.

- (1) LEWIS, T.: Observations upon ventricular hypertrophy, with especial references to preponderance of one or other chamber. *Heart* 1913—14, V. 367.
- (2) CARTER, E. P., RICHTER, C. P. and GREENE, C. H.: A graphic application of the principle of the equilateral triangle for determining the direction of the electrical axis of the heart in the human electrocardiogram. *The Johns Hopkins Hosp. Bull.* XXX. 1919.
- (3) LEWIS, T.: The mechanism and graphic registration of the heart beat. London 1920.
- (4) WENCKENBACH, K. F. und WINTERBERG, H.: Die unregelmässige Herz-tätigkeit. Leipzig 1927.
- (5) AGDUHR, E. and STENSTRÖM, N.: The appearance of the electrocardiogram in heart lesions produced by cod liver oil treatment. *Acta Paediatrica*, Vol. VIII, IX. and X. 1929—1930.
- (6) STENSTRÖM, N.: Recovery from complete *a-v* block in a case of endocarditis, with post mortem examination. *Acta Med. Scand.*, LXII, 1927, 185.

- (7) LEWIS, T. and GILDER, M. D.: The human electrocardiogram; a preliminary investigation of young male adults, to form a basis for pathological study. Phil. trans. Roy. Soc. 1912, CCII, B., 351.
- (8) SCHRUMPF, P.: Über vorübergehende Überleitungsstörungen und dissociationen bei habituell verlängertem *P-R* Intervall im Elektrokardiogramm. Ztschr. f. Klin. M. 126, 73, 1918 (cit. from no. 4).
- (9) AGDUHR, E.: Torsklevertran under vissa betingelser — ett gift för organismen. Sv. Vet.-tidskr., maj 1925.
- (10) —, Post natal development under different conditions of nutrition and circumstances of functioning. 1) The changes in the heart through the presence of cod liver oil in the food. Acta Paediatrica. Vol. V, fasc. 3—4. 1926.
- (11) HERLITZ, C. W., JUNDELL, I. und WAHLGREN, F.: Schädigungen, besonders des Herzens, durch antirachitische Mittel. Acta Paediatrica, Vol. VIII, fasc. 4, 1929.
- (12) STENSTRÖM, N.: Part 2 of the previous paper. The appearance of the electrocardiogram in white mice and rabbits treated with Vigantol. Acta Paediatrica. Vol. XI. 1930.
- (13) MALMBERG, N.: Some histological organic changes after cod liver oil medication. Acta Paediatrica. Vol. VIII, fasc. III. 1928.
- (14) WERNSTEDT, W.: Ett vigantolfall. Sv. Läkartidningen no. 39, 1929, and no. 6, 1930.
- (15) JUNDELL, I.: Klinische Versuche über Ersatzmittel für Lebertran bei der Prophylaxe der Rachitis. Acta Paediatrica. Vol. VIII, fasc. 3, 1928.
- (16) IGNATOWSKI: Zur Frage über den Einfluss der animalischen Nahrung auf den Kaninchen-Organismus, B. Ber. d. Kaiserl. milit. mediz. Akad. zu S:t Petersburg, Bd. 16, 1908.
- (17) STAROKADOMSKI: Zur Frage über die experimentelle Artherosclerose. Inaug.-Diss. S:t Petersburg 1909 (cit. from no. 19).
- (18) STUCKEY: Über Veränderungen den Kaninchenaorta unter dem Einflusse einer reichlichen animalischen Fütterung. Inaug.-Diss. S:t Petersburg 1910 (cit. from no. 19).
- (19) ANITSCHKOW, N. und CHALATOW, S.: Über experimentelle Cholesterinsteatose und ihre Bedeutung für die Entstehung einiger pathologischen Processes. Zentralbl. f. Allg. Pathol. Anat. Bd. 24, S. 1, 1913.

### **Nyutkomna böcker.**

E. FEER: Diagnostik der Kinderkrankheiten. 4. Aufl. Verlag Julius Springer.  
Berlin 1931.

LÉON TIXIER: Les enfants syphilitiques. l'Expansion scientifique française.  
Paris 1931.

JEAN LEVESQUE: Étude clinique de la tuberculose infantile. Masson et Cie  
Éditeurs. Paris 1931.

---







## **Acta Chirurgica Scandinavica**

*Editorial Board: in Denmark P. N. Hansen, V. Schaldemose; in Finland R. Faltin, A. Krogius; in Norway P. Bull, J. Nicolaysen; in Sweden E. Key (Editor), G. Petréén.*  
Subscription: 20 Sw. crowns. Address: Tryckerigatan 2, Stockholm.

## **Acta Dermato-Venereologica**

*Editorial Board: in Czecho-Slovakia F. Šamberger; in Holland S. Mendes Da Costa; in Norway E. Bruusgaard; in Sweden J. Almkvist (Editor); in Switzerland Ch. Du Bois.*  
Subscription: 25 Sw. crowns. Address: Tryckerigatan 2, Stockholm.

## **Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica**

*Editorial Board: in Denmark S. A. Gammeltoft; in Finland S. E. Wichmann; in Norway A. Sunde; in Sweden E. Ahlström (Editor).*  
Subscription: 25 Sw. crowns, or \$ 6, or 25 sh. or 25 RM.  
Address: Allmänna Barnbördshuset, Stockholm 5.

## **Acta Medica Scandinavica**

*Editorial Board: in Denmark H. I. Bing, K. Faber; in Finland R. Ehrström, F. Saltzman; in Norway P. F. Holst, S. B. Laache; in Sweden L. Holmgren (Editor), H. C. Jacobæus.* Subscription: 20 sw. crowns in the scandinavian countries and 22 sw. crowns in other countries. Address: Acta Medica Scand., Stockholm.

## **Acta Ophthalmologica**

*Editorial Board: in Denmark K. K. K. Lundsgaard (Editor), H. Rønne; in Finland E. Enroth, V. Grönholm; in Norway S. Hagen, I. Schiøtz; in Sweden F. Ask, J. W. Nordenson.*  
Subscription: 25 Dan. crowns. Address: Lundsgade 6, Copenhagen.

## **Acta Oto-Laryngologica**

*Editorial Board: in Denmark E. Schmiegelow; in Finland A. af Forselles; in Holland H. Burger; in Norway V. Uehermann; in Sweden R. Bárány, G. Holmgren (Editor).*  
Subscription: 25 Sw. crowns. Address: Hospital Sabbatsberg, Stockholm.

## **Acta Paediatrica**

*Editorial Board: in Denmark C. E. Bloch, S. Monrad; in Finland Elis Lövegren, Arvo Ylppö; in Holland E. Gorter, J. Haverschmidt, Cornelia de Lange; in Norway Th. Frølich, C. Looft; in Sweden I. Jundell (Editor), A. Lichtenstein, Wilh. Wernstedt.*  
Subscription: 20 Sw. crowns. Address: Artillerigatan 23, Stockholm.

## **Acta Pathologica et Microbiologica Scandinavica**

*Editorial Board: in Denmark J. Fibiger, O. Thomsen (Editor); in Finland O. Streng, A. Wallgren; in Norway A. de Besche, F. Harbitz; in Sweden J. Forssman, E. Sjövall.*  
Subscription: 25 Dan. crowns. Address: Frederik den Femtes Vej 11, Copenhagen.

## **Acta Radiologica**

*Editorial Board: in Denmark H. J. Panner, A. Reyn; in Finland G. A. Wetterstrand; in Holland L. G. Heilbron, N. Voorhoeve; in Norway S. A. Heyerdahl, H. Thues; in Sweden L. Edling, G. Forssell (Editor).*  
Subscription: 25 Sw. crowns. Address: Tryckerigatan 2, Stockholm.

The articles in the Acta are published in English, French or German according to the decision of the author. Each volume comprises 500-600 pages, distributed in 4-6 occasional numbers

# »Bayer-Meister-Lucius«

PHARMAZEUTISCH-WISSENSCHAFTLICHE ABTEILUNG  
I. G. FARBENINDUSTRIE AKTIENGESELLSCHAFT LEVERKUSEN a. Rh.

WISSENSCHAFTLICHE VERTRETUNG FÜR:

SCHWEDEN: Igafa Svenska A/B., Stockholm,  
NORWEGEN: Norrigafa A/S., Oslo.

DÄNEMARK: Danigafa A/S., Kopenhagen V.  
FINNLAND: Igafa Fennica, Helsingfors.



## Butolan

(Carbaminsäureester des p-Oxydiphenylmethans)  
Hochwirksames, geschmackfreies  
und ungiftiges

## Oxyurenmittel

wegen seiner vollkommenen Reizlosigkeit beson-  
ders geeignet für die Kinderpraxis.

Röhrchen mit 20 Tabl. zu 0,5 g.  
Klinikpackung mit 250 Stück.

### INDEX ACTORUM.

	Pag.
I. JUNDELL: Die klinische Bedeutung der Craniotabes . . . . .	1
CARL LOOFT: L'evolution de l'intelligence des jumeaux . . . . .	41
A. LICHTENSTEIN: Studies in Scarlet Fever. VIII. Further Investi- gation into Relapses, their Nature and Prevention . . . . .	75
—: Studies in Scarlet Fever. IX. A Note on the Effect of Individual Isolation on the Course and Complications of Scar- let Fever . . . . .	95
—: Studies in Scarlet Fever. X. Some Observations on Return Cases . . . . .	100
I. JUNDELL and N. STENSTRÖM: A study of the electrocardiogram in infants of normal conditions and during treatment with cod liver oil and vigantol . . . . .	113

610.5

A702

# ACTA PÆDIATRICA

---

## REDACTORES:

IN DANIA: C. E. BLOCH, KÖBENHAVN, S. MONRAD,  
KÖBENHAVN. IN FENNIA: ELIS LÖVEGREN, HEL-  
SINGFORS, ARVO YLPPÖ, HELSINGFORS. IN HOL-  
LANDIA: E. GORTER, LEIDEN, J. HAVERSCHMIDT,  
UTRECHT, CORNELIA DE LANGE, AMSTERDAM. IN  
NORVEGIA: TH. FRÖLICH, OSLO, CARL LOOFT,  
BERGEN. IN SUECIA: I. JUNDELL, STOCKHOLM,  
A. LICHTENSTEIN, STOCKHOLM, WILH.  
WERNSTEDT, STOCKHOLM.

EDITOR: I. JUNDELL, STOCKHOLM

Vol. XII. Fasc. 2—3

18: III. 1932

---

*Almqvist & Wiksells Boktryckeri-Aktiebolag*  
UPPSALA 1932

# ACTA PÆDIATRICA

EDITOR PROFESSOR I. JUNDELL

93 ARTILLERIGATAN, STOCKHOLM

The 'ACTA PÆDIATRICA' contain articles relating to pediatrics. These articles are published in English, French or German, according to the wishes of the author. Each number consists of about 6 printed sheets, 4 numbers forming a volume. The numbers will be issued as soon as the articles sent in can be printed. The 'Acta' is open to articles from foreign authors in all countries, if sufficient space can be found for them. Manuscripts are to be sent direct to the Editor, to whom also enquiries about the exchanging of papers are to be directed. The subscription should be forwarded to the Editor. Each volume costs 20 Swedish crowns or 25 shillings or 5 dollars.

ACTA PÆDIATRICA enthalten Arbeiten aus dem Gebiete der Kinderheilkunde. Die Arbeiten werden, je nach eigener Wahl des Verfassers, in deutscher, französischer oder englischer Sprache veröffentlicht. Jedes Heft enthält circa 6 Druckbogen; 4 Hefte bilden einen Band. Die Hefte erscheinen, je nachdem die in dieselben aufzunehmenden Aufsätze druckfertig vorliegen. Die Acta nehmen nach Möglichkeit auch Arbeiten ausländischer Verfasser aller Nationen auf. Manuskripte nimmt der Herausgeber entgegen, desgleichen Wünsche betreffs Austausch von Zeitschriften. Abonnementanmeldung bei dem Herausgeber. Preis pro Band 20 schwedische Kronen.

Les ACTA PÆDIATRICA contiennent des ouvrages du domaine de la pédiatrie. Les études sont publiées en français, anglais ou allemand au choix de l'auteur. Chaque fascicule contient env. 6 feuilles in -8°; 4 fascicules forment un volume. Les fascicules paraissent au fur et à mesure que les articles y destinés sont imprimés. Les Acta reproduisent, dans la mesure du possible, les articles d'auteurs étrangers de tous les pays. Les manuscrits doivent être expédiés à l'éditeur, à qui les demandes relativement à l'échange de journaux devront également être adressées. Abonnement chez l'éditeur. Prix par volume Cr. Suéd. 20.

# ACTA PÆDIATRICA

UNIVERSITY OF MICHIGAN LIBRARIES





Medical  
Notes + yet  
V 8 743  
12/12, page 2-3

(FROM THE MEDICAL DEPARTMENT OF THE GOTHENBURG HOSPITAL  
FOR CHILDREN.)

## On the Iron Content in Milk.<sup>1</sup>

By

ARVID WALLGREN, M. D.

With a method of analysis described in *Revue Française de Pédiatrie*, Vol. VII a number of investigation were carried out from 1924 to 1930 in the laboratory of the Children's Hospital with regard to the percentage of iron in certain foods. The object of these analyses was partly to serve as preliminary experiments for the investigations of the iron metabolism which have been undertaken, and partly to get some general points of apply for the percentage of iron in certain foods commonly employed in the nutrition of children and its variations under certain circumstances.

The analyses of the percentage of iron in food-stuffs had previously been carried out to a rather restricted extent, and many of them, which are of older date, with methods whose exactitude leaves much to be desired. During the course of our own investigations, other analyses carried out with more modern methods were published and permitted of comparisons with the results of our own work.

<sup>1</sup> This paper is the second of a series of communications about iron, its occurrence in food-stuffs and the organism of children, and its metabolism. The method of analysis is given in the first paper, printed in *Revue Franç. de Pédiatrie*, Vol. VII, 1931. The third consists of an article on the metabolism of iron in physiological breast-fed children, has been printed in Swedish, and will appear later in *Rev. Franç. de Pédiatrie*.

### Breast-milk.

Most of the analyses of iron in foods which have been carried out hitherto apply to breast-milk and cow-milk. In the Table I are given the statements to be found concerning the percentage of iron in breast-milk, which, as the Table reveals, vary very considerably. The highest figures given amount to over 7 milligrammes per litre, the lowest to only 0.68 milligrammes.

The variations are such that we can scarcely imagine them to mirror differences of so striking a nature in different places or in different mothers. Other factors have evidently been at work.

If we examine the figures more closely, we shall find that the highest values are assigned in the two oldest investigations, (FRIEDJUNG-JOLLES and KRASNOGORSKI) and by DORLENCOURT with his collaborators. As regards this last investigation, it suffers from the defect that the analyses were made with such small quantities of milk (25 c.c.) that the results obtained must be very uncertain. For this reason, even DORLENCOURT's fellow-countrymen LESNÉ, CLÉMENT and ZIZINE, would not admit the analyses, a view to which I would also subscribe. Very illuminative for the importance that a sufficient quantity of substance analysed has on the result of the investigation are CAMERER-SÖLDNER's statements that, in analysing small quantities of milk they found about 4 milligr. Fe per litre, while in analysing 865—1500 c.c. they obtained 1.57 and 0.9 milligr. Fe per litre.

The two oldest investigation were also made with too small a quantity of milk (50—100 c.c.), thereby jeopardizing the exactitude of the result. As, moreover, the method of analysis at that time was imperfect, I think we had better ignore the values obtained by these older tests. SOXHLET's analyses were also carried out with a small quantity of milk (50 c.c.), but his tests were made with the colorimetric method which, to a far greater extent than those of the authors just named, admits of the analysis of even small quantities of Fe. SOXHLET's



*Table I.*  
**Résumé of earlier analyses of percentage of iron in breast-milk.**

Author	Year	No. of mothers tested	No. of tests	Amount of milk analysed c.c.	Perc. of iron in breast-milk in milligr. Fe per litre			Method of Analysis
					Max.	Min.	Av.	
Friedjung-Jolles	1901	19	21	50	7.21	3.52	5.09	Dry cineration Permanganate titration
Krasnogorski	1906	?	4	100	4.3	2.2	2.9	Neumann's method
Bardt-Edelstein	1911	3	21	500—1300	2.65	0.85	1.26	"
Soxhlet	1912	?	10	50	1.5	0.9	1.12	Colorimetric method
Lichtenstein	1921	4	12	500	1.91	0.87	1.47	Dry cineration Neumann's method
Dorlencourt-Calugareanu-Nadris	1926	20	125	25	7.07	1.4	3.0	Fontés-Thivolle
Henriques-Roche	1929	3	17	50—100	1.77	0.68	1.19	Titanium chloride titration
Lesné-Clément-Zizine	1930	?	5	500	1.15	0.75	0.92	Colorimetric method.

values are possibly correct in spite of the small quantity analysed, but still they are doubtful. HENRIQUES and ROCHE have similarly analysed very small quantities (50—100), but with a method apparently sensitive even to small quantities of iron.

The remaining authors have all analysed amounts of milk that correspond to, or exceed, 500 c.c. in every test, which must be considered a suitable amount for the susceptibility of the method of analysis. LESNÉ, CLÉMENT and ZIZINE used a colorimetric method, the others Neumann's titration method. This latter, which is scarcely used any longer in its original shape, has been very sharply criticized recently by LINTZEL in connection with his investigations into the metabolism of iron. He points out, *inter alia*, that Neumann's suggestion that, when the amount of iron looked for is inconsiderable, as in milk and urine, we should add 2 milligrammes of Fe to make it possible for all the iron to be precipitated, is combined with great possibilities for miscalculation. In such conditions LINTZEL considers that the error may amount to  $\pm 100\%$ . In this wise Neumann's method has come to be used in the tests referred to. To some extent, of course, the great quantity of milk may counterbalance the faulty percentage obtained by this method, but we must regard the values obtained by it as uncertain, as do LINTZEL, BUTTERFIELD, and others.

The only authors, therefore, who have avoided the said drawbacks are LESNÉ, CLÉMENT and ZIZINE, and the results of their analyses must consequently be regarded as corresponding most closely to the actual facts. They state that the percentage of iron varies from 0.75 to 1.15 milligr. per litre in the 5 analyses made by them. These are the lowest figures obtained by any of the earlier analysts, and the figures correspond most closely with those I have obtained.

My own tests embrace 42 separate analyses of the milk of 13 different mothers. I have considered it advisable, in testing the percentage of Fe in breast milk, to confine myself exclusively to the milk secreted during the period of nursing — the first 9 months of the child's life. The present opinion,

based on the experience of many years' practice in different parts of Europe, is that during this period normal infants require no other food than their mother's milk. In the Table II I therefore only include results obtained during the first 9 lactation months. The analyses were not made from samples taken offhand, but from the mixed milk of samples taken at different times of the day in the course of 5—10 days. Every single value is the average of two analyses, each made from 500 c.c. of milk. The divergencies between the two analyses was in general very small.

*Table II.*

**Table of the percentage of iron in breast-milk during the first 9 months of lactation.**

Mother's No.	Age of mother	Child's No.	No. of tests	Percentage of iron in mgr. per litre		
				Max.	Min.	Av.
I.	26	1	6	0.804	0.488	0.622
II.	22	2	3	0.836	0.426	0.610
III.	33	3	5	1.028	0.244	0.606
IV.	26	1	7	1.056	0.226	0.495
V.	22	1	1			0.457
VI.	23	1	7	0.546	0.320	0.451
VII.		1	2	0.425	0.280	0.322
VIII.	23	1	1			0.416
IX.	27	1	2	0.547	0.300	0.414
X.	20	1	2	0.432	0.270	0.351
XI.	26	1	3	0.459	0.280	0.333
XII.	30	2	2	0.348	0.240	0.294
XIII.			1			0.205

The highest percentage of Fe obtained consisted of 1.056 mgr. per litre. Only on one further occasion could a value of over 1 mgr. be measured. For the rest, the figures kept below 0.9 mgr., in most cases somewhat below 0.5 mgr. The average

of all the analyses was 0.437 mgr. The lowest value was 0.205 mgr. per litre. The child of this mother, 7 months old, had an anemia of hemoglobin: 22; Red corpuscles: 2,510,000, for which no external cause could be traced, and is was interpreted as connected with the paucity of iron in the breast-milk. If this interpretation was correct, this milk could not be regarded as physiological from an Fe standpoint. The mother herself was anaemic: hemoglobin: 60; Red corpuscles: 4,020,000.

It appears furthermore from the Table II that the mother's age plays no part in the percentage of Fe, nor whether it was the first time her breast glands had secreted milk or not. Mothers III and XII were both 30 or over, and the percentage of Fe in the former varied between 1.028 and 0.244, in the latter between 0.348 and 0.240. In the three youngest mothers, II, V and X, the max. figure was 0.826 and the min. figure 0.270 mgr. per litre. Only three mothers were multiparous, II, III and XII. In the two former the percentage of Fe was max. 1.028 to 0.836, min. 0.244 to 0.426 mgr., while in XII it was the next lowest to XIII, or 0.348 to 0.240.

The percentage of iron in breast-milk thus varies very considerably in different mothers, but it also varies considerably in different tests from the same mother. The last-named variations are not less than the former. This may presumably be due to the fact that the time during lactation when the test was taken plays a certain part.

Several authors (BARDT and EDELSTEIN, KLEMM, CAMERER and SÖLDNER) have asserted that the percentage of Fe in breast-milk sinks as lactation advances: the older the child, the lower is the percentage of iron in the milk. JOLLES and FRIEDJUNG, as also DORLENCOURT and his collaborators, on the other hand, have not been able to corroborate this reduction of the percentage of iron towards the end of the lactation.

To investigate this point, the milk was taken from 7 wet-nurses and analysed repeatedly at different times of lactation. The result of this comparison appears from the following Table: —

Table III.

Table of the variations in the amount of iron in breast-milk during lactation.

Month of lactation	Percentage of iron in the milk in milligrammes per litre						
	S. A.	S. T.	I. F.	G. D.	R. A.	R. G.	M. P.
I.			0.657				
II.			0.237	0.547	0.482	0.488	
III.			1.056				0.320
IV.	1.028	0.836	0.226			0.804	0.462
V.	0.882	0.568	0.300				0.546
VI.	0.487		0.534			0.728	0.528
VII.	0.244	0.426	0.355	0.300	0.270	0.510	0.448
VIII.	0.589					0.508	0.411
IX.						0.698	0.448
X.	0.633	0.325					
XI.	0.090 <sup>1</sup>	0.373				0.532	0.470
XII.	0.076 <sup>1</sup>	0.055 <sup>1</sup>					0.457

The two first nurses, S. A. and S. T., secrete a milk that shows an evident decline in the percentage of Fe, if we compare the milk from the first months of lactation that were examined, compared with that from the last two. In the 12th month of lactation the milk thus shows an infinitesimal quantity of Fe., while at the beginning of the lactation the proportion of Fe touched figures around 1 mgr. But we cannot note any continuous decrease in the percentage of iron. There are considerable variations from month to month, though the general tendency is a decreasing one. The case is the same, though not so typically, with the milk from nurses I. F., G. D. and R. A. In the two last cases only two tests were made, one in the second and one in the seventh month of lactation, and

<sup>1</sup> The figures should be regarded as only approximately correct, as the method of analysis does not permit of exact determinations of the percentages of Fe that exist here (in 500 c.c., 0.027 and 0.045 mgr., respectively).

on the last occasion the percentage of Fe was about 50 to 60 % of the one obtained in the second month.

There is no rule without exception. This is shown by nurses R. G. and M. P., whose milk had about the same percentage of Fe in the later as in the earlier months of lactation — not a lower percentage as the months went on. There could be traced no cause to explain why one nurse's milk should differ from another's in this respect. The samples are taken and kept *lege artis*, and we could therefore assume that the percentage of Fe shown was actually present in the milk. As with the other analyses, the milk consisted of equal quantities from both breasts taken during 5 to 10 days, and should therefore show the average value for this period.

It is well known that the percentage of some constituents in the milk decreases in the course of one and the same meal. This has been proved as regards fat and calcium. Whether it holds good of Fe is not yet known. As a contribution to this question the following test was made. For a space of 5 to 10 days the first portions of the milk at every meal were collected separately, and the last separately. Equal quantities were taken from both breasts before and after. When the total amount of these two different samples had each amounted to 1000 c.c., the percentage of Fe was analysed in duplicate samples. The result of this analysis, which embraced 8 tests made of the milk of 8 nurses, appears from the following Table.

In wet-nurses A and B the analysis value was possibly slightly greater in the first portions than in the last, while in nurses C to F it was equal, and in nurses G and H it was somewhat greater in the milk tests after lactation. The differences between the analyses of the milk from one and the same nurse before the child's meal and after are so slight, however, that they may be caused by the comparative insensibility of the method when we have to deal with hundredths of milligrammes. The greatest difference recorded amounted to 0.06 mgr. between the analyses of 500 c.c. of milk.

To further illustrate how insignificant any possible change in the percentage of iron in the breast milk is in the course

*Table IV.*

Table of analyses of iron in breast-milk before and after lactation.

Name	Percentage of Fe in mgr. in the milk tests analysed		
	Immediately before lactation	Immediately after lactation	Average
A.	0.25	0.22	0.235
B.	0.19	0.17	0.18
C.	0.12	0.13	0.125
D.	0.15	0.14	0.145
E.	0.18	0.19	0.185
F.	0.133	0.137	0.135
G.	0.12	0.17	0.15
H.	0.19	0.25	0.22

of a meal, equal samples of milk were also taken simultaneously from nurses D and E in the middle of the meal. The analyses of this test showed in nurse D 0.15 mgr., in nurse E 0.17 mgr. As the samples taken before and after the same meals showed in the former 0.15—0.14, in the latter 0.18—0.19 mgr., it proves that the percentage of iron, to judge from these slight differences, may be considered as practically constant during one and the same meal.

The result of these tests is of interest also from a certain experimentally technical view-point. As the percentage of Fe in milk tests taken immediately before and immediately after lactation does not show any marked difference, and is as a rule practically the same, we seem to be justified in identifying the percentage of Fe in the milk consumed by the child with that in the mixture of milk taken in equal parts immediately before and immediately after lactation. If, for certain reasons, in order to obtain as closely physiological conditions as possible with regard to the nourishment consumed by the child, we prefer — in metabolism-examinations — to let the child itself determine the quantity of milk it desires, by letting it take

the breast, we can start from the assumption that the percentage of iron in this milk corresponds to the percentage in the samples taken and analysed immediately before and after lactation in the manner described. This was the method adopted by the present writer in the metabolism studies with breast-fed children.

It may be of interest to attempt to discover whether the time of year exercises any influence on the percentage of iron in breast-milk. As it is of course difficult to find a general expression for this phenomenon, as the percentage of iron in the milk varies so much in different individuals, we must therefore compare the milk from the same mother during different times of the year. In the Table V are shown the results of analyses regarding the iron content in breast-milk from 5 wet-nurses, partly during the summer months (May to August), partly during the winter months (November to February). As the length of the time of lactation plays an important part in the percentage of iron in the milk, this factor has been kept in view.

*Table V.*

**Table of iron content in breast-milk according to time of year and month of lactation.**

Name	Winter time			Summer time		
	Lactation month	Maximum	Minimum	Lactation month	Maximum	Minimum
I. F.	3—4	1.056	0.226	1	0.657	
S. A.	5—7	0.882	0.244	11—12	0.09	0.076
S. T.	5—7	0.568	0.426	11—12	0.373	0.055
R. G.	9—12	0.698	0.582	4—6	0.728	0.804
M. P.	9—12	0.457	0.448	5—6	0.546	0.320

It will be seen from the Table V that summer time has no markedly favourable influence on the percentage of iron in the milk, if we pay regard to the lactation month during which the milk was secreted. The more favourable hygienic condi-



tions in which these nurses live, as most people presumably do, during the summer months, evidently plays no marked part in the secretion of iron by the breast glands.

It stands to reason that it would be interesting to find out whether a mother's general condition has any influence on the secretion of iron by means of the breast glands. It appears probable that a sick or generally poorly mother should have a milk that is not fully physiological even in this respect. I have had no opportunity, however, of examining the milk of sick mothers, the only exception being the case mentioned previously of the mother with the seven-year-old anemic child, who had a remarkably low percentage of Fe in her breast milk. This leads to the question whether it is possible to enrich the percentage of iron in breast-milk by giving the mother large doses of iron. BARDT and EDELSTEIN think they can conclude from their researches that an increased supply of Fe results in an increase in the percentage of Fe in the breast-milk. However, the results they give of their analyses make it doubtful whether their conclusion is correct. Nor have HENRIQUES and ROCHE been able to verify their view.

*Table VI.*

**Attempt to enrich the percentage of iron in breast-milk by giving 1 gr. Ferr. reduct. per diem for 12 days.**

Name	Percentage of Fe in mgr. per litre			
	Before Fe medication in 3 consecutive periods of 10 days each			After and during medication of 1 gr. Ferr. reduct. per diem
R. G.	0.503	0.588	0.698	0.585
M. P.	0.448	0.458	0.470	0.370

The percentage of iron in the milk of two mothers was investigated in three consecutive periods of 10 days each. (Table VI.) They were both given 1 gr. of iron for altogether 12 days. During the last 10 days of this treatment the milk was again examined. In R. G. the percentage of iron in the

breast-milk before taking the large doses of iron was 0.503 to 0.698 mgr. per litre, during the medication 0.585 mgr. per litre. In M. P. the quantity of iron in the milk when she was on an ordinary diet was 0.448 to 0.470 mgr. per litre, during the iron medication it was only 0.370 mgr. These two tests do not show that by giving nursing mothers iron in large doses we can enrich the quantity of iron in their breast-milk. In this connexion I would add that the attempts to make animal milk richer in iron by feeding the animals with especially ferriferous food have also failed (ELVEHJEM, HERRIN and HART, HENRIQUES and ROCHE).

### Cow-milk.

Passing on to cow's milk, I will first give the values that earlier investigators have published. Relatively few analyses have been made with modern methods and in recent years. Those that appear to me to be of interest are included in the Table VII.

Table VII.

Some earlier analyses of the percentage of iron in cow's milk.

Author	Year	Quantity of milk analysed c.c.	No. of analyses	Mgr. Fe per litre
Langstein-Edelstein-Czonka	1911	1000 (glass vessels)	7	0.3 to 0.7
		1000 (tin vessels)	10	0.64 to 1.22
Svedenius	1929	500	2	0.63 to 0.9
Lesné-Clément-Zizine	1930	500	4	0.9 to 1.0

Earlier analyses of the percentage of iron in cow's milk thus show variations between 0.3 and 1.22 mgr. Fe per litre. In the last examinations, however, not sufficient regard was paid to the possibility of the addition of Fe after milking through keeping the milk in tin vessels. This, as LANGSTEIN points out, may play an important part. As an example I may

mention that some cow's milk examined by me, which was kept in glass vessels, showed 0.266 mgr. Fe per litre, while the same milk kept in tin vessels for the same length of time showed 0.433 mgr. Fe per litre. Another cow's milk, kept in glass vessels for a week, was then analysed and found to contain 0.226 mgr. per litre. The same milk kept in tin vessel during the same time contained 12.250 mgr. Fe per litre. The result of LANGSTEIN, EDELSTEIN and CZONKA's analyses also points to the importance of how milk is kept. They found that milk kept in glass vessels contained 0.3 to 0.7 mgr., in tin ones 0.64 to 1.22 mgr. per litre.

The reason why milk is enriched with Fe when kept in tin vessels must be ascribed to the circumstance that it is always somewhat sour owing to lactic acid and citric acid, which may attack and dissolve the ferric hydrate. Moreover, there may also be the possibility of purely mechanical addition of particles of rust from the sides of the vessel.

My own analyses refer to the milk of cows that have been milked under control, and where the milk itself has not been kept after milking in such a way that there was any possibility of the addition of Fe from without. The milk was collected and kept in glass vessels. The amount of milk taken for each analysis consisted generally of half a litre, occasionally somewhat less, though never less than 450 c.c. The figures given are in every case the average of two tests, of which the figures of analysis were satisfactorily in agreement with each other.

It appears from the Table VIII that the highest recorded percentage of Fe amounted to 0.315 to 0.320 mgr. per litre, i.e. a figure which is lower than the average one for breast-milk. The lowest percentage of Fe was 0.140 mgr per litre. The average figure for all 17 analyses (not including beestings) was 0.239 mgr. per litre, or about half the ascertained average for woman's milk. Just as with the latter, the percentage of Fe in the cow-milk may also vary not inconsiderably in one and the same individual. Thus, in cow No. II the amount of Fe in the case of one analysis was only 44% of what it was

*Table VIII.*

Analysis of milk from 10 different cows.

Cow's No.	Mgr. Fe per litre of cow's milk in different analyses							
I	0.290							
II	0.140 <sup>1</sup> 0.320							
III	0.170 <sup>1</sup> 0.260							
IV	0.235							
V	0.230							
VI	0.315							
VII	0.260							
VIII	0.266							
IX	0.155 <sup>1</sup>	0.212	0.265	0.285	0.240	0.218	0.226	
X	0.315 (beestings)							

in the last. These tests on cow's milk were made from samples taken on one day and are consequently not the milk collected during a number of days, as was the case with the examined breast milk.

#### Goat-milk.

I now pass on to the analyses of the percentage of Fe in goat's milk. Here, too, there are very few previous analyses. Those carried out during the last few years are set forth in Table IX. And here, again, there are very considerable variations, probably due, as was the case with cow's milk, to an insufficient amount of milk having been analysed, to overlooking the possibility of ferruginous enrichment through keeping the milk in tin vessels, and to an imperfect method of analysis.

My own investigations embrace 14 analyses from 10 different goats. The amounts of milk at my disposal were in certain cases not sufficient to permit of duplicate tests on

<sup>1</sup> See Note.

*Table IX.*

Table of previous analyses of the percentage of iron in goat's milk.

Author	Year	No. of analyses	Amount analysed in c.c.	Mgr. Fe per litre (Min. and Max. values)
Soxhlet	1912	2	?	0.2 — 0.63
McLean	1912	8	1000 (glass vessels)	1.27—2.63
Elvehjem-Herrin-Hart	1927	16	? (glass vessels)	1.90—1.56
Henriques-Roche	1929	14	100	0.70—1.0
Lesné-Clément-Zizine	1930	4	500	0.85—1.11

*Table X.*

Result of the analysis of 14 samples of goat's milk as regards the percentage of Fe per litre.

Goat's No.	Amount analysed in each duplicate tests, in c.c.	Mgr. Fe per litre
I.	500	0.840
II.	500	0.855
III.	375	0.905
IV.	500	0.490
	450	0.310
V.	500	0.300
VI.	500	0.350
VII.	475	0.275
VIII.	480	0.163 <sup>1</sup>
	400	0.440
IX.	500	0.405
	500	0.443
X.	300	0.490
	500	0.825

<sup>1</sup> See Note.

each 500 c.c.; in one case the analysis was made with only 300 c.c. As has already been pointed out, the amount analysed plays an important part when it is a question of such small quantities of Fe. The analysed amounts of goat's milk are therefore stated in each case.

As the Table X shows, the percentage of Fe in goat's milk, as in woman's milk and cow's milk, varies very considerably from one individual to another. The lowest value was 0.163<sup>1</sup> mgr. per litre, the highest 0.490. In goats, too, the percentage of Fe may vary very considerably from day to day in the same animal: e.g. goat 8, which on one occasion showed the above lowest percentage of Fe (0.163 mgr.), and on the other occasion 0.440 mgr. per litre. No underlying cause for this can be traced. These individual variations stand opposed to the opinion expressed by ELVEHJEM, HERRIN and HART, viz. that the percentage of Fe seems to be fairly constant in every single individual. Differences in diet can play no part, since other authors not even with the help of large doses of iron in the fodder have succeeded in appreciably raising the percentage of Fe in the milk (ELVEHJEM, HERRIN and HART, SOXHLET, HENRIQUES and ROCHE).

The average of all the 14 analyses comes to 0.356 mgr. per litre, if we include the exceptionally low value 0.163; excluding that, the average is 0.271 mgr. per litre.

*Table XI.*

**Comparative table of the values obtained from the analyses.**

Kind of milk	Percentage of iron in mgr. per litre		
	Max.	Av.	Min.
Woman's	1.056	0.437	0.205
Goat's	0.490	0.356	0.163
Cow's	0.320	0.239	0.140

<sup>1</sup> See Note.

A comparison between the three kinds of milk here analysed — woman's milk, cow's milk and goat's milk —, shows (see Table XI) that breast milk contains the greatest percentage of Fe, an average of 0.437 mgr. per litre (1.056 to 0.205), goat's milk comes next with a percentage of 0.356 mgr. per litre (0.490 to 0.163), and cow's milk is lowest with 0.239 mgr. per litre (0.320 to 0.140). From the view-point of the percentage of iron, goat's milk can scarcely be less valuable than cow's milk, and it can therefore not very well be due to the percentage of Fe that a too exclusive diet of goat's milk for infants more often leads to anemia than is the case with cow's milk or breast-milk. There are evidently other factors that play a greater part than the absolute percentage of iron in the milk.

### References.

- BARDT and EDELSTEIN: *Zeitschr. f. Kinderheilk.* Vol. 1. 1911.  
BUTTERFIELD: *Zeitschr. f. physiol. Chemie.* Vol. 62. 1909.  
CAMERER and SÖLDNER: *Zeitschr. f. Biologie.* Vol. 46. 1905.  
DORLENCOURT and CALUGAREANU-NADRI: *Nourrisson.* 1929.  
EDELSTEIN and CSONKA: *Biochem. Zeitschr.* Vol. 38. 1912.  
ELVEHJEM, HERRIN and HART: *Journ. of biological Chemistry.* Vol. 71. 1927.  
HENRIQUES and ROCHE: *Bull. Soc. de Chimie biol.* Vol. II. 1929.  
JOLLES and FRIEDJUNG: *Arch. f. exp. Pathol. und Pharmakol.* Vol. 46. 1901.  
KRASNOGORSKI: *Jahrb. f. Kinderheilk.* Vol. 64. 1906.  
LANGSTEIN: *Jahrb. f. Kinderheilk.* Vol. 74. 1911.  
LESNÉ, CLÉMENT and ZIZINE: *Soc. de Biol. Paris.* 1930.  
LICHTEINSTEIN: *Acta Pædiatrica.* Vol. I. 1921.  
LINTZEL: *Zeitschr. f. Biologie.* Vol. 87. 1927.  
MCLEAN: *Zeitschr. f. Kinderheilk.* Vol. 4. 1912.  
SOXHLET: *Münch. med. Wochenschr.* 1912.  
SVEDENIUS: *Acta Pædiatrica.* Vol. 9. 1929.

(FROM THE MEDICAL DEPARTMENT OF THE GOTHENBURG HOSPITAL  
FOR CHILDREN.)

## **The Iron Content in some Animal and Vegetable Foods commonly used in Children's Diet.**

By

**ARVID WALLGREN, M.D.**

The following pages deal with the analyses carried out with the object of ascertaining the percentage of iron in certain foodstuffs commonly given to children. In a previous article, »The Iron Content of Milk», in this number of *Acta Paediatrica*, I reported on and discussed the result of investigations into the percentage of iron in various kinds of milk. In this article, which is to be regarded as a direct continuation of the above mentioned, I deal with the percentage of iron in the other food-substances that have been examined.

When this investigation was begun, in 1924, there were no systematic analyses, made with modern methods, of the iron content of other foodstuffs than milk.<sup>1</sup> While the investigation was proceeding, two contributions to the subject were made in America, one by FORBES and SWIFT in 1926 with respect to animal foodstuffs, the other by ELVEHJEM and PETERSON in 1927 and 1928 with respect to both vegetable and animal foodstuffs. If the material analysed was the same in

<sup>1</sup> The analyses here given were already completed in March 1931. This was also the case with the analyses, on which the following investigations are based. These latter include the metabolism of iron in (1) healthy artificially fed babies, (2) healthy infants, (3) healthy older children, and (4) premature, (5) rachitic, and (6) anæmic children. An account of the results obtained from these investigations will appear, successively, according as the material has been dealt with in the various categories.



their case as in mine, the values they arrived at are given for comparison with my own. At times, as will be seen, there is a considerable discrepancy between their values and mine, which I cannot account for otherwise than that the differences are due to dissimilarity in the nature of the material examined, or to some difference in the procedure of refining and preparing the material.

### Cheese.

Below will be found the analyses of some kinds of cheese — ordinary cheese, whey-cheese, and goat's-milk cheese. For comparison I may mention that ELVEHJEM and PETERSON have stated the percentage of iron in the ordinary cheese analysed by them to be 1.38 mg. %.

Table 1.

Kind of cheese	% of water	Quantity of fresh sample analysed	mg. Fe in sample	mg. Fe per gr.	mg.% Fe
Household (skim-milk)	26.0	27.04	0.165	0.006	
		26.86	0.145	0.005	0.58
" (fat) . . .	38.0	38.75	0.10	0.0026	
		41.37	0.12	0.0029	0.28
" " . . .	35.2	50.0	0.209	0.004	
		50.0	0.181	0.0036	0.38
Whey-cheese . . . .	15.8	46.87	9.87	0.21	
		47.09	10.04	0.213	21.15
" . . . .	15.8	10.07	2.406	0.23	
		10.04	2.436	0.24	23.5
" (Jämtland)	15.7	26.02	0.317	0.012	
		25.18	0.317	0.012	1.2
Norwegian goat's-milk cheese	8.1	22.94	2.716	0.118	
		22.30	2.533	0.114	11.3

Table 2.

Cereals	Quantity analysed	mg. Fe in sample	mg. Fe per gram	mg. % Fe	ELVEHJEM and PETERSON
Oats . . . . .	12.784	0.400	0.031	3.11	8.4
	12.801	0.410	0.032		
" . . . . .	14.290	0.490	0.034	3.45	
	14.565	0.515	0.035		
" . . . . .	14.923	0.525	0.035	3.60	
	15.040	0.561	0.037		
Rice . . . . .	15.526	0.105	0.0067	0.67	1.05
	15.037	0.100	0.0066		
Corn . . . . .	30.0	0.598	0.0199	2.02	1.3
	30.0	0.608	0.0204		
Oatmeal . . . . .	20.8	1.039	0.0499	5.10	3.8
	22.56	1.113	0.0516		
Wheat-flour (fine-sifted) . . .	20.358	0.152	0.0074	0.74	0.85
	20.068	0.1479	0.0073		
Wheat . . . . .	17.642	0.254	0.0144	1.45	3.72
	16.456	0.2378	0.0145		
Wheaten bran . . .	10.991	1.035	0.0940	9.65	8.52
	10.482	1.045	0.0990		
Meal of wheat and rye	15.082	0.4335	0.0237	2.94	
	14.230	0.4335	0.0300		
Rye-meal . . . . .	15.410	0.204	0.0132	1.32	
	15.537	0.204	0.0131		
Rye . . . . .	8.0	0.305	0.0382	3.70	2.84
	8.102	0.290	0.0358		
Ground rice . . . .	17.672	1.934	0.109	10.55	
	17.520	1.797	0.102		
" . . . .	15.84	0.97	0.061	6.08	
	16.0	0.97	0.0606		
Potato-flour . . . .	33.813	0.4081	0.012	1.20	
	30.150	0.3622	0.012		

As appears from the Table<sup>1</sup>, ordinary cheese contains a very small quantity of Fe, whereas whey-cheese, especially certain kinds, contains a good deal. Whey-cheese, which is produced by boiling down the whey, should of course contain more Fe than ordinary cheese that consists of casein precipitate, which can only in part hold the Fe dissolved in the milk. To this must presumably be added, in many cases, the supply of Fe from outside while the whey or milk is being kept, or during the process of manufacture. A gram of the whey-cheese that is richest in Fe can yield as much iron as a litre of cow's milk. Whey-cheese should be regarded as one of our most ferruginous food-substances, which, moreover, owing to its sweetness, is generally a food that children are fond of. In large quantities it has, however, the tendency to induce diarrheal evacuations.

#### Groats and Meal.

The Table 2 of the percentage of iron in groats and various kinds of meal that are commonly used for children's food, hardly calls for any commentary. As to the kinds of groats examined, it appears from the Table that our Swedish oat groats are the richest in Fe. with a Fe% of 3.1 to 3.6 mg. per 100 gr. of groats. ELVEHJEM and PETERSON even find as much as 8.4 mg. % in the American groats they examined. Next in percentage of iron comes corn with 2 mg. %, and last milled rice with 0.67 mg. %.

Of the six kinds of meal examined, wheat-flour is found to have the lowest percentage of Fe, which in ordinary wheat-flour amounts to about 1.45 mg. %. In fine-sifted wheat-flour the Fe% was half as high, or 0.74 mg. %, and in wheaten bran it reaches the high figure of 9.65 mg. %. There is thus considerably more iron in the husk of the groats than in the kernel. The same holds good of rye-meal: the fine-sifted con-

<sup>1</sup> The Tables show the values for the analysis of both double tests, which also serve as a control for the reliability of the method of analysis. Values below 0.1 mg. iron in the analysed sample are to be regarded as uncertain.

Table 3.

Kinds of bread	% of water	Quantity analysed dry substance	mg. Fe in sample	mg. Fe per gram dry substance	mg. % Fe (average) fresh substance
Wheaten . . . . .	32.84	21.906	0.4146	0.0189	1.2
		20.160	0.3414	0.0169	
" . . . . .	32.75	25.205	0.540	0.0107	0.72
		25.00	0.540	0.0108	
Rye . . . . .	34.63	21.682	0.495	0.022	1.36
		22.746	0.445	0.0196	
" . . . . .	27.84	25.26	1.660	0.032	2.39
		24.26	1.70	0.034	
" . . . . .	23.1	22.562	1.20	0.025	1.88
		21.411	1.10	0.024	
Graham . . . . .	33.46	8.499	0.517	0.0608	4.05
		9.416	0.541	0.0574	
" . . . . .	33.46	13.36	0.796	0.059	3.80
		12.864	0.728	0.057	
Wheaten rusks . . .		22.074	0.385	0.0151	1.48
		21.796	0.320	0.0146	
Marie biscuits . . .		21.81	0.3367	0.0167	1.64
		23.67	0.3810	0.0161	
Albert " . . . .		23.06	0.28	0.012	1.05
		23.8	0.214	0.009	
" " . . . .		20.0	0.228	0.0114	1.20
		25.6	0.335	0.013	
" " . . . .		18.9	0.178	0.0094	0.92
		20.6	0.178	0.0086	

tained no more than 1.32 mg. %, the coarse meal contained 3.7 mg. %. Thus, compared with wheat-flour, rye-meal contains a higher Fe %, which means that a mixture of ground wheat and

rye has a higher percentage of iron than wheat-flour alone, or 2.94 mg. %. A strikingly high Fe% was shown by the two samples of ground rice that were examined, viz. 10.55 and 6.08 mg. %, which contrasts with the comparative poverty in iron of polished rice. This is possibly due to the fact that in preparing the kinds of meal that were examined, polished rice was not utilized. The oatmeal was very rich in iron, with 5.1 milligr. %, potato-flour poor in iron, with 1.20 mg. %. The figures from ELVEHJEM and PETERSON'S analyses, included in the Table, correspond in the main with the results obtained by me, but no absolute conformity can be expected, especially as ELVEHJEM and PETERSON point out that in the material analysed by them the quantity of iron could vary in different samples, so that in some of them it is two or three times as great as in others.

#### **Bread.**

The quantity of iron in the different kinds of bread (Table 3) varies, as could be expected, in view of the varying Fe% in the flour used in the bread. In keeping with this, wheaten bread is the poorest in iron, with only 0.7 to 1.2 mg. %. Rye bread has double as much Fe (1.36 to 2.39 mg. %). The bread richest in Fe is the so-called Graham bread, which contains no less than about 4 mg. %.

#### **Fruits and Berries.**

The Fe% in the more common kinds of fruit (Table 4) is comparatively small. The largest percentages reached 0.26 mg. % in certain kinds of pears and oranges. In the pulp of four different kinds of oranges the Fe% varied between 0.10 and 0.26 mg. %. In the two species of apple examined there were 0.13 to 0.14 mg. %. Three species of banana had 0.17 to 0.20 mg. %. In the plums the Fe% was 0.18. Broadly speaking, therefore, we can say that the Fe% in the examined common kinds of fruit was below 0.2 mg. %, and somewhat above that in only a few of them.

Table 4.

Kinds of fruit	% of water	Quantity analysed	mg. Fe in sample	mg. Fe per gram	mg. % Fe (average)	Elvehjem and Peterson
Apples . . . . .	85.5	70.0 70.0	0.094 0.098	0.0013 0.0014	0.14	0.22—0.61
Apples . . . . .		100.0 100.0	0.132 0.135	0.00132 0.00135	0.13	
Pears . . . . .	46.7	70.0 70.0	0.177 0.190	0.0025 0.0027	0.26	0.46
Pears . . . . .	76.25	100.0 100.0	0.184 0.197	0.00184 0.00197	0.19	
Oranges . . . . .	86.0	47.17 48.06	0.08 0.09	0.00169 0.00187	0.18	0.28
Oranges . . . . .		83.5 79.3	0.085 0.080	0.00102 0.00101	0.10	
Oranges . . . . .	86	60.0 60.0	0.150 0.163	0.0025 0.0027	0.26	
Oranges . . . . .	78.1	100.0 100.0	0.117 0.131	0.00117 0.00131	0.12	
Bananas . . . . .	59.5	80.0 80.0	0.1502 0.1455	0.00186 0.00182	0.19	
Bananas . . . . .	68.8	76.5 82.1	0.1479 0.1624	0.00193 0.00198	0.20	
Bananas . . . . .		50.0 50.0	0.088 0.0855	0.00176 0.00171	0.17	
Plums . . . . .	85.15	70.0 70.0	0.130 0.139	0.00185 0.00170	0.18	0.77

Grapes (green, without kernels)	84.7	50.9 50.9	0.119 0.153	0.00298 0.00306	0.39	0.9—2.28
Grapes (blue, without kernels)	73.5	50.9 50.9	0.153 0.162	0.00306 0.00324	0.37	
Red Whortleberries	85.8	103.0 101.1	0.180 0.190	0.00174 0.00188	0.18	
Red Whortleberries	85	70.0 70.0	0.169 0.161	0.0024 0.0023	0.24	
Bilberries	86	50.9 50.9	0.133 0.134	0.00266 0.00268	0.27	0.41
Raspberries	85	106.5 110.5	0.719 0.704	0.0067 0.00637	0.65	0.99
Strawberries	88.9	66.8 66.5	0.419 0.429	0.00627 0.00645	0.64	0.66
Strawberries	89.5	74.4 84.4	0.366 0.388	0.00492 0.00519	0.51	
Red currants	83.5	100.0 100.0	0.444 0.450	0.00444 0.00450	0.45	
Black currants	83.5	70.0 70.0	0.305 0.305	0.00436 0.00430	0.43	
Cherries	75	30.0 30.0	0.109 0.114	0.00363 0.00380	0.37	0.46—0.51
Gooseberries	87.1	70.0	0.223	0.00319	0.32	0.47
Tomatoes	95.1	104.8 124.7	0.3384 0.3896	0.00323 0.00302	0.31	0.60
Tomatoes	94.8	121.7 140.5	0.3388 0.372	0.00279 0.00263	0.27	
Tomatoes	92	60.0 60.0	0.128 0.140	0.0021 0.0025	0.23	

Berries are, as a rule, somewhat rich in iron. Raspberries and strawberries are in a class by themselves with 0.5 to 0.65 mg. %, then come currants with 0.43 to 0.45, and then cherries, gooseberries and grapes with 0.30 to 0.37 mg. %. Tomatoes varied in the three samples examined from 0.23 to 0.31 mg. %. Our common wood-berries, the red whortleberry and the bilberry, are less rich in Fe, 0.18 to 0.27 mg. %, so that they are comparable with the common kinds of fruit.

Compared with the figures arrived at by ELVEHJEM and PETERSON, these latter almost invariably show higher values. This applies particularly to the analyses of pears, plums, grapes and tomatoes, for which their values show twice, thrice or even more times the quantity revealed by my analyses. Probably, as the authors suggest, it is the soil in which the fruit-trees and berry bushes grow, as well as the climate, that plays a great part in the iron to be found in the fruits. In any case, this comparison shows that we cannot generalize about the products of all countries from the results of one set of investigations.

In analysing berries, as in analysing milk, we must admit the possibility of iron having been absorbed from the preservative receptacles when these are of tin-plate. As an example I will mention that an analysis of bilberries kept in tins (cans) for some days showed 0.83 mg. %, whereas the same berries kept in glass receptacles for the same length of time showed 0.27 %. The same can be seen with red whortleberries. The same sample of whortleberries which, when analysed after being kept for a few days in glass receptacles, showed 0.24 mg. %, showed 0.44 mg. % Fe after being kept for the same time in tin vessels. Statements about the analysis of the Fe % in berries must therefore make it clear that the berries have been lying in receptacles not made of tin. The variations in the percentage of iron that some writers have arrived at, can probably be explained in part by the influence of the preservative receptacles. In the analyses here undertaken, the berries have not come into contact with tin receptacles.



Other dissimilarities in the material examined arise from the part of the fruit that is subjected to analysis. What is of interest in the analysis is really only concerned with the part of the fruit that is eaten. As ELVEHJEM and PETERSON have shown, the amount of Fe in the coating of the fruit is greater than in the pulp itself. So, too, with the core, which probably has not the same Fe content as the pulp. The analyst should therefore state whether the core has been removed before incineration or not. In the analyses here undertaken, the skin of oranges and bananas was removed, as well as the kernels in fruits and grapes.

### Vegetables.

Of vegetable products, apart from fruits and berries, cocoa contains the greatest quantity of Fe, though it varies very much according to the place, and presumably also the method, of manufacture. In the two kinds of cocoa examined, one had 74.35 mg.%, the other 10.2 mg.%. Cocoa is, as we know, a dried powdered product, and cannot therefore be directly compared with the vegetables which, in the Table 5, are used and therefore analysed in a natural state.

Foremost among the latter are parsley, with 4.85 mg.%, nuts and almonds with an average of 3.2 mg.% and spinach with an average value of 3.3 mg.%. The Fe% can vary very considerably in different cases, but in the samples of spinach analysed by me it always exceeds 1 mg.%, in contradistinction to the other vegetables. To judge from the analyses, the early spring spinach contains less Fe (1.22 mg.%) than the late autumn spinach (2.19 mg.%) and the spinach imported from southern Europe contains more Fe than Swedish spinach. Pulses — peas, peascods, French beans, and butter beans — are also very rich in Fe, containing on an average 0.93 mg.%. Lettuce comes next with somewhat more than 0.5 mg.%, then parsnips (0.47) and cabbage (0.19—0.42). The commonest vegetable used in northern Europe, the potato, only contains 0.28 mg.%, or about the same as carrots and rhubarb.

Table 5.

Kinds of vegetable	% of water	Quantity analysed	mg. Fe in sample	mg. Fe per gram	mg. % Fe (average)	Elvehjem and Peterson
Spinach (May) . . . . .	89.96	61.1 59.75	0.7826 0.7379	0.0120 0.0124	1.22	0.66
Spinach (October) . . . . .	91.7	50.0 50.0	0.108 0.1099	0.0216 0.022	2.19	
Spinach . . . . .	81.97	61.13 66.23	2.128 2.168	0.0548 0.0327	3.38	
Spinach (Italian) . . . . .	91.6	30.0 30.0	1.3177 1.3925	0.0439 0.0464	4.52	
Spinach (Italian) . . . . .	93.6	50.0 50.0	2.344 2.428	0.0469 0.0486	4.78	
Spinach (Preserved) . . . . .	80.8	25.73 22.49	0.4516 0.4086	0.01755 0.01818	1.79	
Lettuce . . . . .	96.68	62.3 78.4	0.415 0.4917	0.00664 0.00631	0.65	0.42
Lettuce . . . . .	94.4	54.9 55.4	0.240 0.255	0.00437 0.00467	0.45	
Lettuce . . . . .	96.6	60.9 76.6	0.415 0.495	0.00681 0.00646	0.66	
Potatoes . . . . .	77.9	100.0 100.0	0.20 0.26	0.002 0.0026	0.23	0.85—0.92
Potatoes . . . . .	77.2	80.0 80.0	0.265 0.259	0.0033 0.00324	0.33	
Cauliflower . . . . .	91.4	119.0 138.5	0.625 0.788	0.00525 0.00569	0.52	
Cabbage . . . . .	91.4	200.0 200.0	0.381 0.371	0.00190 0.00185	0.19	0.17—0.59

Cabbage . . . . .	91.1	97.8 54.6	0.111 0.232	0.00129 0.00423	0.42
Carrots (October) . . . . .	89.5	100.0 100.0	0.198 0.210	0.00198 0.00210	0.29
Carrots . . . . .	86.6	100.0 100.0	0.186 0.190	0.00186 0.00190	0.19
Rhubarb . . . . .	91.8	60.0 60.0	0.136 0.126	0.0023 0.0021	0.22
Peas . . . . .		38.2 42.3	0.561 0.642	0.0147 0.0150	1.49
Peasacods . . . . .	87.5	50.0 50.0	0.377 0.372	0.0075 0.0074	0.75
French-beans . . . . .	92	50.0 50.0	0.5026 0.4812	0.010 0.0096	0.98
Butter-beans . . . . .	91.5	70.0 70.0	0.354 0.354	0.005 0.005	0.50
Parsnips . . . . .	88.1	100.0 100.0	0.47 0.46	0.0047 0.0046	0.47
Cocoa (Dutch) . . . . .		10.0 10.1	7.442 7.530	0.744 0.743	74.35
Cocoa (Mazetti) . . . . .		3.0 3.0	0.305 0.310	0.101 0.103	10.20
Hazel-nuts . . . . .		24.94 24.78	0.944 0.985	0.0879 0.0890	3.85
Walnuts . . . . .		20.0 19.78	0.53 0.52	0.0265 0.0263	2.61
Almonds . . . . .		20.43 20.04	0.633 0.663	0.0309 0.0320	3.20
Parsley . . . . .	81.9	11.6 11.59	0.545 0.581	0.047 0.050	4.85
					19.21

Table 6.

Kinds of foodstuff	% of water	Quantity analysed	mg. Fe in sample	mg. Fe per gram	mg. % Fe (Average)	Elvehjem and Peterson	Forbes and Swift
Beef . . . . .	76	18.94	0.3538	0.019	1.85	4.1	2.5
		22.16	0.40	0.018			
		23.89	0.417	0.0186			
Beef . . . . .	76.3	27.73	0.4047	0.0146	1.49		
		22.21	0.338	0.0152			
Beef . . . . .	72.6	25.7	0.5867	0.0228	2.35		
		23.9	0.5765	0.0241			
Kidneys . . . . .	76.6	38.2	0.80	0.0209	2.01	5.7	18.8
		48.3	0.918	0.0194			
Veal . . . . .	74.87	21.1	0.1688	0.0080	0.77		
		23.3	0.1735	0.00745			
Liver . . . . .	73.1	76.8	1.222	0.0159	1.6	4.6-6.0	8.2
		75.2	1.263	0.0169			
Liver . . . . .	68.1	32.0	0.120	0.0038	0.37		
		33.7	0.1277	0.0035			
Thymus of calf . . . . .	78.58	47.6	0.949 <sup>1</sup>	0.0010	0.10		
		52.8	0.9431	0.0099			

Chicken . . . . . 80.85

30.6

0.022<sup>1</sup>

0.0097

0.08

0.7

Chicken . . . . .	80.85	30.6	0.022 <sup>1</sup>	0.0007	0.08	0.5
Parmigan . . . . .	71.7	28.0	0.022	0.0008	0.47	
Fish (White) . . . . .	77.07	34.32	0.150	0.0043		
		33.05	0.1667	0.005		
		87.6	0.115	0.0013	0.13	0.3—0.4
		83.5	0.10	0.0012		
Egg-yolk . . . . .	50.2	18.03	0.87	0.0482	4.45	7.6
		17.90	0.73	0.0408		
Egg-yolk . . . . .	—	18.03	0.87	0.048	4.43	
		17.9	0.73	0.0408		
		18.54	0.79	0.0426		
		18.5	0.908	0.049		
		22.6	0.9297	0.041		
Blood-pudding . . . . .	62.8	28.4	6.010	0.212	20.75	
		30.0	6.095	0.203		
Blood-pudding . . . . .	58.57	23.0	4.104	0.178	17.50	
		24.2	4.267	0.172		
Liver-pudding . . . . .	73.35	57.1	0.883	0.0155	1.37	
		59.3	0.898	0.0151		
Liver-gruel . . . . .	78.88	76.4	0.637	0.0034	0.83	
		76.47	0.627	0.00320		

<sup>1</sup> See note pag. 173.

Should we desire to enrich the percentage of iron in a diet by means of vegetable products, we should, according to the results of this investigation, utilize principally cocoa, nuts and almonds, spinach, pulses and parsley.

If we compare the results of these analyses with those obtained by ELVEHJEM and PETERSON from American material, we shall find, sometimes not inconsiderably, higher values for potatoes, carrots and rhubarb, and for the rest approximately the same results.

#### **Animal Foods.**

It is very remarkable that there should have been so few investigations into the percentage of iron in the various kinds of animal foods, the more so as, diathetic therapeutics being the order of the day in certain blood diseases, an increased knowledge of the Fe % in such foodstuffs should be a desideratum. As mentioned in my introduction, FORBES and SWIFT have published some statistics about the Fe % in meat. These investigators have worked with the permanganate titration method. ELVEHJEM and PETERSON, in addition to their work on vegetable food, have also examined a number of animal foods with the help of a colorimetric method.

In touching on animal foods we may preface our remarks by saying that the percentage of iron is bound to vary very considerably, in conformity with the amount of blood that the meat has retained. As an example I may mention that a piece of scoured calf-liver, which as sold in the market contained 1.60 mg. %, had only 0.7 mg. % after it had been under the tap. The amount of blood that adheres to a sample of animal food must therefore play a considerable part in the amount of iron such food may contain. From the view-point of nutriment, however, it is immaterial whether the Fe % of the blood is counted in, as what is eaten is not only the organ but also the amount of blood that is present when the meat is being prepared for the table. In the present investigation the Fe % is the amount of iron in the food as bought in the market and prepared for food in the household.

The Fe% in beef varies between 1.49 and 2.35 mg.%. FORBES and SWIFT found 2.5, and ELVEHJEM and PETERSON 4.1 mg.%. Veal contains less Fe, 0.77 mg.%. This tallies with the conclusions of ELVEHJEM and PETERSON that dark meat contains more iron than white meat. By analogy, the kidneys are richer in iron, 2.01 mg.%. The Fe% in liver seems to vary very considerably: in two livers examined by me one had 1.6 mg.%, the other only 0.37 mg.%, while ELVEHJEM and PETERSON give 4.6 to 6 mg.%, and FORBES and SWIFT as much as 8.2 mg.%.

Fowl (white flesh) contained only 0.08 mg.%, whereas the only game examined, ptarmigan, had 0.47 mg.%. Fish is also very poor in iron. The only kind of fish examined, hake (*Merlucius smiridus* (vulg.)), an European food-fish with white flesh, had 0.13 mg.%.

Whereas the white of hens' eggs only contains traces of iron, the yolk in the eggs I examined contained 4.43 to 4.45 mg.%. Here, too, ELVEHJEM and PETERSON had a higher value, 7.6 mg.%. In my analysis the yolk of one egg contains 0.73 to 0.93 mg. of iron.

The form in which animal blood is usually consumed in Sweden, i. e. blood-pudding, naturally contains a large percentage of iron, 20.75 to 17.5 mg.%. The liver-pudding mentioned by Epstein contained 1.57 mg.%, and the same author's liver-gruel had 0.83 mg.%.

#### References.

- FORBES and SWIFT: Journ. of Biological Chemistry. Vol. 67. 1926. P. 517.  
ELVEHJEM and PETERSON: Journ. of Biological Chemistry. Vol. 74. 1927.  
P. 433. — Ibid. Vol. 78. 1928. P. 215.  
WALLGREN: Revue Française de Pédiatrie. Vol. 7. 1931. P. 596. — Acta  
Pædiatrica. Vol. 12. 1932. P. 153.

## **Prophylaktische und therapeutische Wirksamkeit verschiedener Präparate aus bestrahltem Ergosterin (Vigantol, Radiostol und Präformin).**

Von

**Prof. Dr. S. I. SCHAFERSTEIN**

(Institut für Mutter- und Kinderschutz in Charkow).

*Nach Befunden der Ukrainischen Kommission zum Studium der Rachitis. Die Arbeit wurde unter Mitbeteiligung der Proff. Rudnew, Sklowsky, Jampolsky, Gerschensohn, Finkelstein und Golombo, des Dozenten Jachnis, der Ärzte Daiches, Sarche, Olewsky, Rodkin, Klimenko, Rosenblum, Mirer, Iwanitzkaja, Levina, Lubenskaja, Schingarewa, Heller u. a. ausgeführt.*

Den Präparaten aus bestrahltem Ergosterin wurde ebenso schnell wie seinerzeit dem Antidiphtherie-Serum, dem Insulin und in jüngster Zeit der Lebertherapie die allseitige Anerkennung als eines der wertvollsten therapeutischen Mittel zuteil. In der Reihe der glänzenden Erfolge, die die Rachitisforschung uns in den letzten 10 Jahren gebracht hat (auf dem Gebiet der Klinik, der Rö-diagnostik, der Laboratoriumsmethoden, der experimentellen wie der klinischen Stoffwechselforschung, der patholog. Anatomie u. dgl. m.), erscheint die Darstellung des chemisch-reinen Ergosterins unstreitig als einer der glänzendsten, der uns möglicherweise für die Folgezeit die Aussicht auf eine krasse Herabsetzung der Rachitis-Erkrankungen eröffnet. Dennoch folgte auch hier, wie dies so oft der Fall ist, auf eine Periode allzu überschwänglicher Erwartungen, wobei dem bestrahlten Ergosterin womöglich eine spezifische Wirkung auf eine ganze Reihe der verschiedensten, jeglichen pathogenetischen Zusammenhanges völlig entbehrenden Zustände beigemessen wurde, ein durchaus unberechtigter Stimmungsumschlag. Besonders in den letzten 2—3 Jahren wurden



mit grosser Sorgfalt verschiedene Berichte über schädliche Nebenwirkungen des bestrahlten Ergosterins herbeigetragen, wobei vollständig ausser acht gelassen wurde, dass fast immer gerade die wirksamsten Heilmittel in grossen Dosen angewandt, scharfe Giftwirkungen entfalten (Digitalis, Strychnin u. s. w.). Eine nicht unbedeutende Rolle spielt hierbei entschieden die automatische Übertragung experimentell-pathologischer, zumeist an kleineren Tieren gewonnener Ergebnisse, auf die Klinik des Kindes.

Fassen wir die überaus umfangreiche Literatur betreffs der therapeutischen Wirksamkeit des bestrahlten Ergosterins ins Auge, so müssen wir in erster Linie auf die ganz ausschliessliche, von niemandem angefochtene Beeinflussung der Frührachitis hinweisen (GYÖRGY, FREUD, FEER, GEHRT, SCHAFERSTEIN, LEBEDJEW, DOMBROWSKY, APOLLONOW, ZIMBLER u. a.); nach Anwendung von bestr. Erg. vollzieht sich im Stoffwechsel des Rachitikers eine merkbare Umstimmung, die sich vor allem am Ca- und P-Gehalt des Blutes auswirkt (schneller Anstieg des Blut-P ist in jedem Fall als wesentlichstes mikrochemisches Kriterium einer antirachitischen Wirksamkeit aufzufassen). Eine leichte Blut-P-Zunahme lässt sich bereits 5—6 Tage nach Einleitung der Behandlung feststellen (MOLL, ROHMER, WÖRRINGER und ANDERSEN, FEER u. s. w.); parallel der P-Kurve geht auch der Anstieg des Blut-Ca (WISKOTT, LASCH, HOTTINGER, GYÖRGY u. v. a.). Von der grossen Anzahl der völlig übereinstimmenden Daten führen wir hier nur diejenigen KARELITZ' an, nach denen die normalen Blut-Ca- u. P-Werte zwischen dem 14 und 21 Tage erreicht werden. Nach FREUD schwinden die objektiven Rachitis-Symptome nach zehntägiger Einverleibung von bestr. Ergosterin. GOLDSCHMIDT vermochte bereits nach 10 Tagen mikrochemisch eine normale Blut-Kurve und nach 2 Wochen deutliche Kallusbildung wahrnehmen. Die zur völligen Ausheilung der Rachitis erforderliche Frist beläuft sich nach KARELITZ auf 14—21 Tg.; nach AURNHAMMER-KOLLMANN auf 26 $\frac{1}{2}$  Tg., nach LASCH-BEHRENS auf 14 Tg., ROHMER, WÖRRINGER u. ANDERSEN 21 Tg., VOLKERS und BLUM 35—36 Tg. u. s. f. Eine merkliche Kalkablagerung wird röntgeno-

logisch jedenfalls bereits nach 2—3 Wochen konstatiert (FEER und KARELITZ, GYÖRGY, SCHAFERSTEIN, BUSCHMANN u. v. a.). Gleichzeitig wird auch eine auffallende Besserung des Allgemeinzustandes vermerkt (statische Funktionen u. dgl. m.). SEEL betont neben der Heilung der Rachitis auch Steigerung der bis dahin herabgesetzten Oxydationsprozesse.

Mitteilungen über eine günstige Beeinflussung der Tetanie sind verhältnismässig wenig zahlreich. BUSCHMANN, WILKES, EDWART, T, DAYE W. FOLLET und E. MARPLES, MOLE u. a. berichten über Behebung spasmophiler Symptome mittels bestr. Ergosterins. Von amerikanischer Seite erfahren wir von überaus günstiger Beeinflussung der kindlichen Tetanie durch bestr. Erg., wobei betont wird, dass bereits nach 7 Tagen normale Blut-Ca-Werte erreicht wurden. Erfreuliche therapeutische Resultate melden STERN (ein Fall von tetania parathyreopriva), STROTE, ELMER und SCHEFS, EISING und andere. BAKWIN H. u. R. u. GOTTSCHALL geben auf Grund einer vergleichenden Gegenüberstellung verschiedener Verfahren zur Heilung der kindlichen Tetanie dem bestr. Erg. den Vorzug. In 20 mittels des letzteren behandelten Fällen erzielten sie baldiges Schwinden der Symptome und Anstieg des Blut-Ca bis zur Norm bereits nach 7 Tagen, somit schneller als bei Quarz-Behandlung. Weniger eindeutig erscheinen die Befunde der experimentellen Forschung (URECHIA u. POPOVIEW, BROUGHES u. a.). Nach AENGENDT ergibt das Vigantol auch bei Spasmophilie eine gute prophylaktische Wirkung.

Über günstige Beeinflussung der Osteomalazie berichten STROTE, GOLDSTEIN, STERNBERG, STARLINGER, LASCH, MATHEZ, ELIAS, KRETZ u. a.; über gleich günstige Resultate bei Späterachitis — HANSEN und GOTTE, STROTE, HOTTINGER (lauter Einzelfälle).

Das Schicksal alles wirklich wertvollen therapeutischen Mittel blieb auch dem bestrahlten Ergosterin nicht erspart: es wurden damit bei den allerverschiedensten Zuständen Versuche angestellt und wie stets in derartigen Fällen blieb auch vielfach eine subjektive Überschätzung der gewonnenen Ergebnisse nicht aus. Im Nachstehenden lassen wir eine kurze Über-

sicht der in der Literatur veröffentlichten Befunde folgen. SIM KY AY berichtet über die wohltätige Wirkung des bestr. Erg. bei exsudativer Diathese, TAKATA sah gleich günstige Erfolge bei Exem, ferner auch NISCHE, EORY (Urticaria-ähnlicher Ausschlag), PFANNENSTIEL (experimentelle Furunkulose), JAKOBSEN (nässendes Exem), HAUSER (Furunkulose). LAUBER brachte das Vigantol kombiniert mit Kalk bei Hautkrankheiten in Anwendung, die der gewöhnlichen Behandlung hartnäckigen Widerstand entgegensetzten, insbesondere bei urticariellem und intertrigonösem Exem, GLASSCHEIB und HONSIG, BIRKHOLZ und BESELIN, sowie STARK bei Ozaena (die sie als Avitaminose auffassten); GLASSCHEIB dasseben auch bei Rhinitis vasomotorica; FRANK bei asthma bronchiale verbunden mit spasmophiler Diathese. ERTL und HAIN, wie auch RODECOURT gelang es die unspezifische Wirksamkeit des bestr. Erg. (Vigantol) an gynäkologischem Material eindeutig nachzuweisen. Die Verordnung dieser Präparate bei perniziöser Anämie, sowohl als selbständiges Heilverfahren, wie auch als Unterstützung der Lebertherapie hat sich, ebenso wie bei der Säuglingsanämie, nicht bewährt (VOLLMER, BAHL, BAMBERGER und SPRANGER). Bei sekundären Anämien liess sich dagegen in Einzelfällen ein günstiger Einfluss nicht abstreiten (FRITZ und MERIO). Ein gutes therapeutischen Resultats erwähnt WISKOTT bei verhältnismässig hohen Dosen bestr. Erg. (Vigantol) in Fällen von Hämophilie (nach SELYE und anderen beschleunigt bestr. Erg. die Blutgerinnung). Die Frage nach der Zweckmässigkeit der Verwendung bestr. Erg. während der Schwangerschaft harrt noch ihrer Lösung. Manche Autoren vertreten die Ansicht, dass die durch die D-Vitamine hervorgerufene vermehrte Kalkablagerung am weiblichen Becken den Geburtsakt erschwere; andere, hinwiederum, legen unter Ausserachtlassung dieses Momentes das Hauptgewicht auf seine Bedeutung für das Kind, speziell im Sinne einer prophylaktischen Beeinflussung der Rachitis. Der von manchen angenommene Wert des D-Vitamins als eines habituellen Fehlgeburten vorbeugenden Mittels (SAENGER, SCHMIDT u. a.) bedarf noch der Nachprüfung. Von Erfolg gekrönt waren die von einer Reihe von Autoren unter-

nommenen Versuche durch Anwendung der D-Vitamine die Heilung von Frakturen zu beschleunigen. BORS, HOMANN, FERRERO, HELLNER konnten im Tierexperiment ebenfalls die günstige Beeinflussung der Kallusbildung durch bstr. Erg. (Vigantol) im Vergleich zu den unbehandelten Tieren verzeichnen. Von einer grossen Anzahl Fälle mit klinisch beobachteter Beschleunigung des Heilungsverlaufes in Fällen, falls neben der üblichen Behandlung bstr. Erg. zur Anwendung kam, weiss KNOFLACH zu berichten. TEILENDORF erzielte in einem überaus schweren Fall von Osteogenesis imperfecta mit einer Unzahl von Brüchen bei Vigantolbehandlung glänzende Resultate. Auch Zahnerkrankungen rachitischer Natur erfahren durch bstr. Erg. eine günstige Beeinflussung (ADLER, PLESSING, KANTOROWITZ, MAYER u. a.). WÜRZINGER vermerkt schnelleren Zahndurchbruch, BLESSING, MELLANBY und PATTINSON, wie auch andere eine günstige Wirkung bei Zahnkaries, REBEL bei alveotärer Pyorrhöe; MELLANBY, MAY und LEE und PATTINSON — auf die Verkalkungsprozesse der Zähne.

Besondere Beachtung beansprucht die Frage nach der Verwendung bstr. Ergosterins bei Tuberkulose. Über positive Resultate bei erwachsenen Phtisikern berichten SCHULZE-RÖNHOF, ERTL-HAIN. BECKER kommt auf Grund 1½-jähriger Anwendung des Vigantols bei Tbc zu dem Schluss, dass die D-Vitamine der Umwandlung der produktiven Form in eine zirrhotische förderlich seien. Es tritt Besserung des Allgemeinzustandes ein; die Blutuntersuchung ergibt Herabsetzung der vorher gesteigerten Senkungsreaktion. Im Röntgenogramm treten aufs deutlichste Veränderungen zutage, die ohne Vigantol und Kalkbehandlung nicht nachweisbar waren.

RABL konnte im Experiment dartun, dass unter dem Einfluss der D-Vitamine die elastischen Fasern der Lungen bisweilen geradezu quantitativ verkalken. Bei der kindlichen Tbc vermochte KLARE dagegen nicht den Eindruck zu gewinnen, als übe das bstr. Erg. irgendwelchen nennenswerten Einfluss auf den Krankheitsprozess aus, während BAMBERGER und SPRANGER zu einem ausgesprochen abfälligen Urteil gelangen (das Resultat zu hoher Dosen?). In jüngster Zeit hören wir

von günstigen Erfahrungen von Seiten MORO's und GYÖRGY's; über gute Toleranz, die jedoch nicht immer von erwünschtem Erfolg begleitet ist, berichtet LEBEDJEW. Die Möglichkeit durch prophylaktische wie auch durch therapeutische Anwendung bestr. Erg. die Gefahr der Hämoptoë herabzumindern (bestr. Erg. erhöht den Ca-Gehalt des Blutes, beschleunigt den Gerinnungsprozess), wie auch die günstige Beeinflussung des Verkalkungsablaufs tuberkulöser Herde vermerkt in Übereinstimmung mit anderen Autoren auch HOSEMAN, der an einem Material von 35 Fällen weder Nierenreizung, noch irgendwelche sonstigen Nebenwirkungen festzustellen vermochte. In letzter Zeit (1929) neigt BERGMANN dazu, die von GERSON-SAUERBRUCH und HERMANNSDÖRFER durch diätetische Massnahmen bei Tbc erzielten Erfolge zum grossen Teil der Einwirkung des Ergosterins zuzuschreiben. KROETZ hebt die bedeutende mineralisierende Wirkung des Vigantols bei Tbc hervor. MENSCHELL summiert seine an der Wirksamkeit des D-Vitamins bei Tbc gewonnenen Beobachtungen dahin, dass der Einfluss des Vigantols sich vor allem äussert in: I. regressiven Veränderungen der pathologischen entzündlichen Vorgänge, Hemmung oder Resorption der exsudativen Prozesse, Förderung der indurativen Prozesse; II. Beeinflussung des Stoffwechsels (Temperaturabfall, Gewichtszunahme u. s. w.); III. am Blut (Verzögerung der Senkungsreaktion u. dgl. m.); IV. Verhütung von Lungenblutungen; V. Verringerung des Auswurfs; VI. günstige örtliche Beeinflussung (bei Tbc der Haut, der Knochen, des Kehlkopfes). MORO, LEBEDJEW, EICHOLZ und KREITMAIR u. a. erkennen dem bestr. Erg. als einem die Abwehrkräfte des Organismus steigernden Stoff einen positiven Einfluss auf die Rekonvaleszenz zu. VOGT sah bei Neugeborenen infolge von bestr. Erg. günstigeren Ablauf des physiologischen Gewichtsverlustes, gleichmässigeren Anstieg der Gewichtskurve, Besserung des Allgemeinbefindens.

Die Lösung der praktisch besonders wichtigen Frage nach der prophylaktischen Wirksamkeit der Ergosterinpräparate liegt offenbar noch in weiter Ferne. WURZINGER, GEHRT, SOBEL und IRVING, LASCH und BEHRENS, CHWALIBOWSKY, STOKÉ u. a.

treten auf Grund ihrer allerdings wenig zahlreichen Beobachtungen für die prophylaktische Anwendung des bestr. Erg. ein. WILKES, EDWART, T., DAYE W. FOLLET und E. MARPLES erzielten in insgesamt 8 Fällen von Rachitis hiermit günstige Resultate (Dosen von durchschnittlich 3 mg). Auch die von FREUD veröffentlichten Mitteilungen lauten durchaus zufriedenstellend (32 Fälle; Schema der Dosierung:  $2 \times 5$  Tropfen während zwei Tage, darauf 4-tägige Pause u. s. f. von November—April). Über analoge Resultate berichtet auch BLUMENTHAL, der die Prophylaxe unter Anwendung von Biowin-Zwieback mit minimalem Gehalt an bestr. Erg. durchführte. HAUSER empfiehlt eine dreiwöchige prophylaktische Verordnung (täglich 3 Tropfen Vigantol), die nach seinen Erfahrungen zuverlässige Resultate ergab. TEILENDORF erzielte gute Erfolge mit 5 Tropfen 1 %-igen Vigantols pro die. Über ein ausserordentlich reiches Material verfügt AENGENENDT, der bei 700 Fällen nur 5 Versager (Schuld der Mütter?) zu verzeichnen hatte, während bei 70 % von Kindern, die der Konsultation nicht zugeführt wurden, sich Rachitis entwickelte. Die Wirkungsdauer war eine anhaltende, 204 Kinder wurden bis zu 12 Mon.<sup>1</sup> beobachtet.

Allein die Frage nach der prophylaktischen Wirksamkeit des bestr. Erg., d. h. nach seiner Anwendung bei Nicht-Rachitikern erscheint recht kompliziert. Schon PFANNENSTIEL und mit ihm eine überaus grosse Anzahl von Autoren wiesen darauf hin, dass das D-Vitamin im rachitisch veranlagten Organismus sich anders auswirkt als im gesunden, d. h. nicht-rachitischen und erhärtet diese Annahme damit, dass an Ratten, bei denen auf künstlichem Wege Rachitis erzeugt wurde, im Gegensatz zu Gesunden niemals Vergiftungserscheinungen infolge grosser Vigantoldosen festzustellen waren. Schon in seinen ersten Mitteilungen macht PFANNENSTIEL darauf aufmerksam, dass die Vigantol-Verordnung für Nichtrachitiker nicht nur zwecklos ist, sondern direkt Gefahren in sich birgt. HOTTINGER stellte

<sup>1</sup> In 14 Fällen von dem Vigantol gegenüber refraktärem Craniotabes spielte die Rachitis vermutlich keine Rolle.

experimentell zweierlei Reaktionstypen fest: den einen an normalen Säuglingen, an solchen mit künstlich erzeugter Rachitis und an in der Genesung begriffenen Rachitikern; den zweiten Typen ergeben von Natur rachitische, wie auch spasmophile Kinder. Speziell beim normalen, nur mit Frauenmilch oder auch künstlich ernährten Säugling bewirkt das bestr. Erg. in sehr kurzer Zeit eine Umstimmung des Ca-Stoffwechsels in dem rachitischen entgegengesetztem Sinne. Zu gleichen Befunden gelangt auch WISKOTT. In den Knochen im Wachstum begriffener Ratten, die mit grossen Dosen Vigantol behandelt worden waren, wurde ungeachtet normaler Gewichtszunahme und Abwesenheit nachweisbarer Spuren von Kalkablagerung in anderen Organen ein im Vergleich zu den Kontrollen hoher Salzgehalt dargetan. Der scheinbare Widerspruch, der in der Tatsache zum Ausdruck kommt, dass das Vigantol einerseits zu Verkalkung der Organe führen, anderseits den Kalkgehalt der Knochen verringern kann, erinnert an die Verhältnisse bei der von VIRCHOW festgestellten Kalkmetastase. Darauf dürften theoretische Zweifel an der Brauchbarkeit des bestr. Erg. für prophylaktische Zwecke nicht unberechtigt erscheinen. TOENES, der den Ablauf der vom Vigantol beeinflussten Stoffwechselbilanz verfolgte, kommt zu dem Endergebnis, dass die Reaktion des rachitischen Organismus auf Vigantol der des nichtrachitischen entgegengesetzt sei. Bei Rachitikern tritt gleichzeitig mit der Besserung der mineralischen Bilanz auch Abnahme des Harnstickstoffs auf, bei Nicht-Rachitikern — anfänglich Beeinträchtigung der Salzretention, darauf Steigerung derselben und ungeachtet der erhöhten Mineralverhaltung — stetiges Anstieg des Stickstoffumsatzes. HESS und LEWIS fanden, dass bei prophylaktische Zufuhr bestr. Erg. bei Nicht-Rachitikern bereits auf Dosen von 0,5—1 mg. sehr bald (bisweilen schon nach 7—10 Tagen) Hyperkalzämie auftreten könne. Diese bleibt vorerst latent; in manchen Fällen aber (geschildert sind ihrer 2) entwickelt sich ein der Vergiftung durch grosse Dosen des Parathyroidea-Hormons ähnliches Bild (COLLIP). Wie ersichtlich betrachten HESS-LEWIS die Hyperkalzämie als Auswirkung einer echten Hypervitaminose, im



Gegensatz zu DEKWITZ, der derartige Nebenerscheinungen auf toxische, nicht spezifische Reizwirkungen zurückführt. KRÖTZ, der Erwachsenen starke D-Vitaminsdosen verabfolgte, vermochte Veränderungen festzustellen, die sich von den bei Rachitis wahrgenommenen durchaus unterschieden, nämlich: einseitige Vermehrung der P-Ausscheidung durch die Nieren, Herabsetzung des Serum-P und nachweisbare Blut-Azidose, d. i. Umstimmung in für Rachitis typischem Sinne. Somit konstatierten sowohl KRÖTZ (bei gesunden Erwachsenen), als auch HOTTINGER (bei gesunden Säuglingen) nach Zufuhr bestrahlten Erg., dass die vorher positive Kalzium bilanz einer der bei florider Rachitis beobachteten entsprechenden negativen Platz gemacht hatte.

Gehen wir nun zu den übrigen klinischen Befunden über, so erschliesst sich uns folgendes Bild: das bestr. Ergosterin stellt sich in den angegebenen niedrigen Dosen als ein überaus wertvolles, unschädliches Heilmittel dar. Die Frage nach seiner Verwendbarkeit zur Rachitisprophylaxe ist jedoch bis auf den heutigen Tag noch ungeklärt (HUSLER). MEYER und NASSAU fechten eine absolute Rachitisprophylaxe an, geben aber die Möglichkeit der sofortigen Ausheilung einer beginnenden Rachitis zu, was praktisch der Prophylaxe gleich kommt. CZERNY hält die Rachitisprophylaxe überhaupt für zweifelhaft, da alle hierfür in Frage kommenden Mittel vermutlich an schon erkrankten Säuglingen zur Wirkung gelangen. Bei 2—4 monatigem Bestehen der Erkrankung, d. i. wenn bereits pathologisch-anatomische Veränderungen (SCHMORL), wie auch charakteristische Umstimmung des Stoffwechsels (BIRK-ORGLES) zutagegetreten, prophylaktische Massnahmen ergreifen zu wollen ist nutzlos, selbst wenn klinische Erscheinungen noch vermisst werden. BAMBERGER und DEKWITZ (1928), die die Behandlung tuberkulöser Kinder mit bestr. Erg. auf entschiedenste ablehnen, treten auch gegen dessen prophylaktische Verwendung bei Rachitis auf, indem sie darauf hinweisen, dass unter den von Rachitis bedrohten Kindern eine grosse Anzahl mit Tbc behaftet sei. EDELSTEIN beobachtete bei prophylaktischer Verordnung bestr. Ergosterins bei Frühgeburten



in einem Fall Zylindrurie. Nach WIELAND verträgt der an D-Vitamin arme und seiner bedürftige Organismus des Rachitikers unbeschadet selbst hohe Dosen, während der über ausreichende Mengen dieses Stoffes verfügende auf weitere Zufuhr desselben wie auf Gift reagiert und sie mit Hypermineralisierung, allgemeiner Gewebsverkalkung und arteriosklerotischen Erscheinungen beantwortet. Daraufhin empfiehlt der Autor bestr. Erg. nur bei Rachitis (auch bei der Spätform), bei Tetanie und Osteomalazie in Anwendung zu bringen. PFAUNDLER erkennt die Richtigkeit des Standpunktes, dass Vorbeugung leichter, besser und billiger sei als Behandlung vollkommen an, meint jedoch betreffs des Rachitis sei der Nutzen eines prophylaktischen Vergehens bis auf den heutigen Tag noch allzu fraglich. Die Prophylaxe sei überhaupt schwer durchführbar, weil die Kinder lange Jahre hindurch von ihr bedroht sind, dazu komme noch, dass es schwer fällt die Mutter von ihrer Notwendigkeit zu überzeugen. Zudem berge die Prophylaxe mit bestr. Erg. für gesunde Kinder mehr Gefahren in sich, als eine etwaige spätere Therapie, da dem nichtrachitischen Organismus keine genügenden Mengen zur Verkalkung bereiten Gewebes zur Verfügung ständen, um damit die kritischen Prozesse der Mineralisierung neutralisieren zu können. Bei den gegenwärtigen glänzenden Heilerfolgen und bei der Möglichkeit bereits die Frühformen der Rachitis zu erfassen, besonders in Städten mit gut organisierten Institutionen für Kinderschutz, machen derartige prophylaktische Bestrebungen direkt einen befremdlichen Eindruck. WISKOTT lässt die Verordnung bestr. Erg. bei nichtrachitischen Zuständen gelten, jedoch mit dem Vorbehalt äussersten Vorsicht bei der Dosierung und ständiger ärztlicher Kontrolle. Er betont, dass sämtliche bisher in der Literatur mitgeteilter Fälle ernstlicher Schädigung sich auf nichtrachitische Kinder beziehen. Noch verschiedener spricht sich JUNDELL aus, indem er gegen die moderne Vitamin- und Quarzhysterie eifert, die selbst nach Feststellung der möglichen Schädlichkeit der neuen, von der Industrie propagandierten, antirachitischen Heilmittel, immer weiter um sich greife und damit die Gesundheit der Massen

bedrohe. ZOELCH fordert als theoretische Vorbedingung für die Prophylaxe eine hinlängliche Wirkungsdauer des betreffenden Mittels. PERTSCHAR gibt die Beschreibung des pathologisch-anatomischen Bildes einer hochgradigen Verkalkung des Nierengewebes eines  $5\frac{1}{2}$  monatigen Atrophikers (Nicht-Rachitiker), der anhaltend mit Vigantol behandelt wurde und spricht sich dahin aus, dass die bestehenden Veränderungen höchst wahrscheinlich dem Vigantol zur Last zu legen seien. Das vorliegende Material dürfte genügen um erkennen zu lassen, dass die Frage nach der prophylaktischen Verwertung des bestr. Erg. noch vollständig ungeklärt ist.

Zumeist bestanden die klinisch beobachteten Schädigungen, wie sie in einem verschwindend kleinen Prozentsatz der Fälle festgestellt wurden, in verschiedenen Magen-Darmstörungen, in Nierenreizung, Hautveränderung (Pigmentierungen u. a. m.). Von den mannigfachen schweren Nebenerscheinungen, wie sie von SCHMIDTMANN, HERZENBERG u. a. experimentell erzeugt wurden, sehen wir hier ab, da wir noch der Gewissheit entbehren, inwieweit die im Tierversuch gewonnenen Befunde auf den menschlichen Organismus übertragbar sind.

Die Frage, in welcher Gestalt das bestr. Erg. zu verabfolgen sei, ist prinzipiell offenbar nicht von Bedeutung und wird in der Literatur kaum erwogen. Hinsichtlich des Vigantols bevorzugt PAHL Pastillenform, die nach seinen Erfahrungen keine Nebenerscheinungen am Verdauungstraktus nach sich ziehen (Ausschaltung der Fettkomponente); der gleichen Ansicht sind auch STOELTZNER und KOLLMANN. WIELAND betont deren Vorzüge vor allem bei empfindlichem Darm. In direktem Gegensatz zu diesen Autoren hält ARON die Pastillenform für wenig zuverlässig.

Von Wichtigkeit ist auch die Art der Einverleibung. EUFINGER, WIESBADER und TOSCANCANUS, AURNHAMMER und KOLLMANN u. a. erforschten die Wirkung des der stillenden Mutter zugeführten Vigantols, doch scheint dieses Verfahren wenig erfolgverheissend. Weitere Fragen von hohem praktischem Wert, die noch ihrer Lösung entgegensehen sind: die Feststellung der Zahl der Einzelgaben im Laufe eines Tages,

der Möglichkeit nicht täglicher Zufuhr; ein sehr bedeutendes Interesse beanspruchen die Versuche mit einmaligen Geben grosser Dosen (PETENYI u. a.). Ein noch grösseres Gewicht ist der Feststellung der Anwendungsdauer des bestr. Erg., vor allem aber der Dosierung beizumessen. Was den letztgenannten Punkt anbetrifft, so ist zu sagen, dass die grossen Dosen (FLESCH, MANNSPACHER verwandten nicht unter 8 mg., BECK 6 mg. u. s. w.) endgültig von kleinen verdrängt sind (GYÖRGY, JUNDELL, CATEL u. v. a.).

Nicht ausser acht zu lassen ist auch das vergleichende Studium der Wirkung der verschiedenen Präparate. Insbesondere vor der Standardisierung bildete die Frage nach der vergleichenden Wirkung der gangbarsten Präparate (Vigantol, Präformin, Radiostol) den Gegenstand zahlreicher Versuche. ADAM bevorzugte das Präformin, dem er völlige Unschädlichkeit zuerkannte, eine Ansicht, die von HEUBNER angefochten wird. Dieser, wie auch HOLTZ, SCHEUNERT, SCHIEBLICH u. a. kommen zu dem Schluss, dass hier Heilwirkung und Toxizität sich das Gleichgewicht halten. Die Mehrzahl der Autoren neigt auf Grund mehr oder weniger umfangreicher Befunde zu der Annahme, dass das Präformin den übrigen Präparaten an Wirksamkeit nachstehe.

Ein grosses Interesse bietet die vergleichende Gegenüberstellung von bestr. Erg. und Quarz, das bis auf die jüngste Zeit auf dem Gebiete der Rachitisbehandlung die Vorherrschaft errungen hatte. STETTNER, der die Wirksamkeit der verschiedenen antirachitischen Mittel (Quarz, Fischlebertran, Vigantol) vergleicht, erkennt dem letzteren den Vorrang zu als demjenigen, das die meiste Gewähr für einen gleichmässigen, harmonischen Ablauf des Heilungsprozesses bietet.

Wie aus den vorstehenden Auseinandersetzungen ersichtlich, herrscht in der Praxis der Anwendung bestr. Ergosterins ungeachtet der überaus umfangreichen einschlägigen Literatur noch eine recht grosse Unsicherheit. Eine Erklärung hierfür liesse sich darin suchen, dass den meisten sich für diese Frage interessierenden Autoren (mit Ausnahme AENGENENDT's) ein quantitativ beschränktes Material zur Verfügung stand, welches

selbstredend keine hinreichende Klärung des Problems zu ergeben vermochte.

In Anbetracht der bei uns noch immer verhältnismässig weitgehenden Verbreitung der Rachitis, die neben ihrem für die allgemeine Entwicklung des kindlichen Organismus so nachteiligen Einfluss, im besonderen auch noch dessen Widerstandsfähigkeit den verschiedenartigen Infektionen gegenüber herabsetzt und die Sterblichkeit bei Erkrankungen jeglicher Art steigert, erachtete das Kollegium des Kommissariats des Gesundheitswesens der Ukrainischen Republik es für unerlässlich den Kampf mit der Rachitis zu verschärfen und zu diesem Zweck verschiedene Massnahmen hygienischen und sanierenden Charakters (rationelle Ernährung, richtiges Verhalten gegenüber Luft, Licht und Sonne u. dgl. m.) in die breiten Massen des Volkes zu tragen und alle den Anstalten für Mutter- und Kinderschutz zu Gebote stehenden Möglichkeiten in den Dienst des Rachitis-Propylaxe zu stellen (Winter- und Sommer-Freiluftplätze u.s. w.). Der behufs Verwirklichung der ins Auge gefassten Massnahmen ins Leben gerufenen Zentralen Kommission zur Bekämpfung der Rachitis wurde unter anderem die Aufgabe zu teil die mannigfachen, in der letzten Zeit anempfohlenen neuen Heilmittel, insbesondere die Erg-Präparate in bezug auf ihre prophylaktische und heilende Wirkung nach allen Richtungen hin zu prüfen, zu welchem Behuf der Kommission insgesamt etwa 90,000 mg. verschiedener ausländischer Präparate der letztgenannten Art (Vigantol, Radiostol und Präformin) zur Verfügung gestellt wurden. Der in diesem Sinne entfalteten Tätigkeit war ein Plan zugrunde gelegt worden, dessen Hauptzüge wir im Nachstehenden bringen. Das grösste Gewicht war auf das Studium der prophylaktischen Wirksamkeit der D-Vitamine zu legen; auf die Therapie sollten nicht mehr als 15—20 % der Gesamtzahl der Fälle kommen.

Der Kontrolle unterstellt wurden in erster Linie Arbeiterkinder, unter diesen wiederum in engerer Auslese zuerst diejenigen, die besonders rachitisgefährdet erschienen (Frühgeburten, Zwillinge, bei der Geburt Untergewichtige etc.). Nebenbei wurde auch eine Gruppe von Kindern ins Auge gefasst,

deren Eltern in gesundheitsschädlichen Betrieben arbeiteten. Abgesehen von der auf dem Wege der Konsultationen durchgeführten Arbeit erfasste die Kommissionen a) Anstalten geschlossener Fürsorge, wie auch dem Patronat unterstellte Kinder und b) Krippen, wie auch eine Reihe spezieller Anstalten (Kliniken, Tbc-Sanatorien, Orthopädische Institute u. a. m.). Die prophylaktische Wirksamkeit der D-Vitamine sollte an Kindern von höchstens 4—5 Monaten nachgeprüft werden; die prophylaktische Dose betrug nicht über 2 mg., die zu Heilzwecken verwandte — bis zu 3 mg.<sup>1</sup> Dauer der Behandlung — bei beiden Indikationen ca. 50—60 Tage. Bei der Registrierung der Beobachtungen kamen spezielle Kärtchen zur Anwendung. Die Kontrolle wurde in erster Linie klinisch, des weiteren — röntgenologisch und nach Möglichkeit — auch mittels Erforschung des Blutchemismus durchgeführt. Besonders wurde nach den in der Literatur beschriebenen, mit der Anwendung bestr. Ergosterins in Zusammenhang gebrachten Nebenerscheinungen gefahndet; zu diesem Zweck wurden periodisch (nicht weniger als 1 mal monatlich) Harnanalysen, und wo die Verhältnisse dies erlaubten — auch klinische Blutuntersuchungen vorgenommen. Von den in Rede stehenden Untersuchungen auszuschliessen waren zunächst Säuglinge mit positivem Pirquet, wie auch der Möglichkeit einer Tbc-Infektion ausgesetzt.

Während der nach einem einheitlichen Plan durchgeführten, von der Zentralen Kommission geleiteten Arbeit befanden sich sämtliche Stellen (Stalino 250 Kinder; Dnjepropetrowsk 100; Odessa 150; Kijew 150; Cherson 50; Charkow 250; Artjomowsk 20) in ständigem Kontakt mit einander.

Zur Durchführung der Arbeit waren alle Institute für Mutter- und Kinderschutz der Ukraine mit ihren klinischen Leitern (den Proff. RUDNEW, SKLOWSKY, GERSCHENSOHN, FINKELSTEIN, GOLOMBO, dem Dozenten JACHNIS, den Ärzten DAICHES, RODKIN, OLEWSKY, KLIMENKO, LUBENSKAJA u. a.) herange-

<sup>1</sup> Es muss gesagt werden, dass die Arbeit in Angriff genommen wurde, als die angegebenen Dosen allgemein üblich waren; in der Folge sind sie vielfach verringert worden.

zogen; dort wo es an derartigen Anstalten fehlte, wurden hochqualifizierte Pädiater mit den Beobachtungen betraut (SARCHE, ROSENBLUM, IWANITZKAJA, MIRER u. a.). Ganz besonderer Wert wurde auf die Einheitlichkeit und Tadellosigkeit der Methodologie gelegt. Die zu diesem Zweck zusammenberufenen gemeinsamen Beratungen, die einheitliche Form der Registrierung, die instruktiven Fahrten des Autors der vorliegenden Arbeit (gleichzeitig Vorsitzender der Kommission) nach den verschiedenen Stellen, wie auch die beständig aufrecht erhaltene Verbindung (speziell die Besuche der an dem Studium der Frage beteiligten Mitarbeiter) mit der Kommission, alle die auf diese Weise gewonnenen und fernerhin durch die Praxis erhärteten Erkenntnisse dürften wohl geeignet erscheinen, das Problem seiner Lösung näher zu bringen (besonders auch in Anbetracht des verhältnismässig reichen Materials auf dem wir im weiteren Verfolg dieser Arbeit unsere Schlussfolgerungen aufbauen und das die im einzelnen immerhin möglichen Abweichungen nivelliert). Im Verlaufe des Arbeitsprozesses ergab sich die Möglichkeit die anfänglich gesteckten Grenzen zu erweitern und die angebahnten Untersuchungen der Wirksamkeit des bestr. Erg. auch auf dessen Beeinflussung der Tbc und der verzögerten Heilung von Knochenbrüchen auszudehnen.

Wie bereits erwähnt, erforschten wir die Wirkung des Präformins (Emulsion und »Perlen«), des Radiostols und des Vigantols (Emulsion und Dragées). Laut der von den betreffenden ausländischen Firmen uns nachträglich zugegangenen Mitteilung wurden die Präparate unmittelbar vor ihrer Absendung an das Ukrainische Kommissariat des Gesundheitswesens fertiggestellt, so dass ihr Alter bei Einleitung der Behandlung auf 3—4 Mon. geschätzt werden kann. Die ursprüngliche Zahl der der Beobachtung unterzogenen Kinder war eine weit höhere als die der von mir hier zusammengesetzten Fälle, was sich damit erklärt, dass ein Teil von ihnen im Verlauf der Untersuchungen an verschiedenen Erkrankungen (zumeist nach abgeschlossener Behandlung während der Sommermonate, grösstenteils an Magen-Darmstörungen) zugrunde

ging (allein in Stalino starben 39 Kinder), während bei anderen die Verfolgung der Untersuchungsergebnisse aus mannigfachen anderen Ursachen einen vorzeitigen Abschluss fand (z. B. Übersiedelung an einen anderen Wohnort). Zudem wurde, wie bereits betont, ausschliesslich dasjenige Material verwertet, das nach alloseitigem sorgfältigstem Studium eine erschöpfende objektive Betrachtung gestaltete. Ein Teil des Materials ging der Kommission aus allerhand Gründen überhaupt nicht zu, (wie z. Bsp. der grösste Teil des therapeutischen Materials aus Dnjepropetrowsk uns infolge des Ablebens des Professors RUDNEW vorenthalten blieb). Einigen verwertbaren Stoff lieferten die von den Stellen zugesandten Berichte über den Arbeitsverlauf.

Mit der Durchführung der ärztlichen Verordnungen im Elternhause waren, wenn die Mittel nicht direkt in der Konsultation zur Anwendung gelangten, eigens dafür bestellte Patronatschwestern betraut, wodurch die tatsächliche Einverleibung der Präparate gewährleistet wurde. Nur in ganz vereinzelt Fällen, wo die Konsultation der Mutter unbedingtes Vertrauen entgegenbringen durfte, wurde das bestr. Erg. dieser überlassen. Einfacher gestaltete sich die Sachlage in den Krippen und in geschlossenen Anstalten (Sanatorien, Kliniken u. s. w.). Hier und da (z. Bsp. in Dnjepropetrowsk) wurde das bestr. Erg. zusammen mit den Milchgemischen verabfolgt. Vom Beginn der Untersuchungen an befanden sich die Kinder unter spezieller ärztlicher Kontrolle, besonders die Konsultationskinder wurden in regelmässigen Abständen, im Mittel alle 10 Tage, besichtigt. Nach Einstellung der Zufuhr bestr. Ergosterins (im Durchschnitt nach 50—60 Tagen, in einem Teil der Fälle nach 70—80 Tagen) verblieben die Kinder noch längere Zeit, meistens noch 6—10 Mon. Beobachtung, woraus sich die Möglichkeit ergab die Dauer des therapeutischen oder des prophylaktischen Effektes zu beurteilen (im folgenden dürfen deshalb die Vermerke »bei Abschluss der Zufuhr« und »bei Abschluss der Beobachtung« nicht übersehen werden).

Die Bearbeitung des Gesamtmaterials erfolgte unter Be-



rücksichtigung der nachstehenden Faktoren und klinischen Charakteristiken: Einfluss des bestr. Erg. auf Knochensystem und Muskulatur (Craniotabes, Zahnen, Rosenkranz, Hypotonie); Erscheinungen seitens des Nervensystems<sup>1</sup> (Schweisse, Unruhe, ausserdem Charakter des Schlafes); statische Funktionen (Halten des Köpfchens, erstmaliges Aufsetzen, Stehen, Gehen); etwaige Komplikationen (seitens des Harns, des Blutes, des Nervensystems); Befunde der röntgenologischen Kontrolle. Ausser den genannten Daten wurde in Betracht gezogen: soziale Lage; Wohnungsverhältnisse; hygienisch-diätetisches Beginne (Aufenthalt in frischer Luft, Ernährungsweise), Zustand des Kindes bei der Geburt. Die Tabellen sind für die prophylaktischen und für die therapeutischen Fälle gesondert zusammengestellt, wobei jede dieser Gruppen noch unterteilt wurde, je nachdem ob Vigantol, Radiostol oder Präformin zur Anwendung kam. Bei der Bewertung der Wirkung fanden Berücksichtigung: 1) die Befunde der ersten Untersuchung; 2) die nach 3 Wochen, 3) die bei Abschluss der Zufuhr des Präparates, 4) bei Abschluss der Beobachtung festgestellten Ergebnisse. In jeder der einzelnen Rubriken wurden die 3 allgemein angenommenen Rachitisformen unterschieden mit Detaillierung der dynamischen Übergänge aus einer Gruppe in die andere.

Da wir aus technischen Gründen nicht in der Lage sind hier sämtliche durchgearbeitete Fälle zu bringen, beschränken wir uns auf die Veröffentlichung der wichtigsten Tatbestände; aus dem gleichen Grunde müssen auch die recht umfangreichen Tabellen durch Textauszüge ersetzt werden. Die gegenwärtig an den verschiedenen Stellen, nach Städten gesondert, stattfindende Bearbeitung des Materials möge unseren Bericht ergänzen.

Von 222 Kindern, die prophylaktisch Vigantol erhalten hatten, wurde Craniotabes festgestellt: 3 Wochen nach Einleitung der Behandlung in 24 Fällen; bei Abschluss der Vigantol-Zufuhr in 28 Fällen; bei Abschluss der Beobachtung

<sup>1</sup> Die in dieser Gruppe dynamisch vermerkten Merkmale wurden als Indikatoren etwaiger Schädigungen durch das bestr. Erg. in Betracht gezogen.



in 8 Fällen. Rosenkranz als Begleiterscheinung wurde bei 26, resp. bei 32 und 30 Kindern konstatiert; Muskelhypotonie bei Abschluss der Zufuhr bei 25 Kindern, bei Abschluss der Beobachtung 28; Schweisse in 48—32—21 Fällen; mit noch grösserer Vorsicht ist die Unruhe einzuschätzen (47—22—22), ebenso auch der Charakter des Schlafes. Statische Funktionen: Unfähigkeit das Köpfchen zu halten wurde bei der ersten Untersuchung an 111 Kindern festgestellt, nach Ablauf dreier Wochen an 14, bei Abschluss der Zufuhr an zweien (es ist dabei in Rechnung zu ziehen, dass das Präparat fast 2 Monate hindurch verabfolgt wurde); die Entwicklung der übrigen statischen Funktionen (erstmaliges Aufsitzen, Stehen, Gehen) bot keine nennenswerten Abweichungen von den gewöhnlichen diesbezüglichen Terminen.

Harnanalysen (einmalige und in einem erheblichen Prozent der Fälle — wiederholte) wurden fast in allen Fällen ausgeführt. Vereinzelt wurden geringe Mengen Leukozyten festgestellt, ohne dass jedoch von irgendwelchen ernstlichen Veränderungen gesprochen werden durfte oder überhaupt Anlass vorhanden gewesen wäre einen Zusammenhang zwischen der Vigantolzufuhr und einer Störung seitens der Harnwege vorzusetzen. Die Blutuntersuchung (allgemeine klinische Analyse) wurde an 126 Kindern dieser Gruppe vorgenommen (teils wiederholt). Auch hier konnte weder im Sinne einer Verbesserung der Blutzusammensetzung, noch im Sinne einer Verschlechterung derselben irgendein bestimmter merkbarer Einfluss konstatiert werden. Rö-Aufnahmen des Knochengerüsts wurden 67 mal hergestellt (hierfür wurde eine Kontrollgruppe ausgesondert) und zwar zumeist nach Abschluss der Behandlung und der Beobachtung, wobei sich rachitische Veränderungen ergaben: verhältnismässig geringfügiger Art an 12 Kindern, schärfer ausgeprägte an 5.

Betrachten wir die Resultate unserer Studien, so sehen wir Folgendes: Fehlen rachitischer Erscheinungen bei Abschluss der Zufuhr des Präparates bei 184 Kindern (von 212); bei Abschluss der Beobachtungen bei 165 (von 195); darunter Fälle II. Grades 7 resp. 8; Fälle III. Grades wurden nicht

festgestellt (es ist zu beachten, dass diese Stufe bei in speziellen Anstalten befindlichen Kindern bei uns zu hande unter allen Umständen eine Seltenheit darstellt).

Nach der sozialen Lage ergeben sich für diese Gruppe 138 Arbeiterkinder, 46 Kinder Angestellter, sonstiger sozialer Gruppen (Landleute, Heimarbeiter u. s. w.) 38.

Indem wir der Bedeutung eines richtigen hygienisch-diätetischen Regimes volle Würdigung wiederfahren lassen, müssen wir die durch die prophylaktische Verordnung des Vigantols bei der Gruppe der richtig Ernährten im Vergleich zu den fehlerhaft und zu den grob-fehlerhaft Ernährten erzielten günstigeren Resultate vermerken. Die entsprechenden Daten bei Abschluss der Zufuhr des Präparates betragen 20 von 135 richtig Ernährten und 22 von 87 der zweiten Gruppe; bei Abschluss der Beobachtung 15 von 114 und 13—18 von 69. Dies sind Werte, die unter allen Umständen die ausschlaggebende Bedeutung eines zweckentsprechenden Regimes für die Rachitis an den Tag legen.

Das gleiche Gewicht ist auch den hygienischen Faktoren beizumessen. Unser Material ergab, dass die der Luft, eines der wesentlichsten Momente eines hygienischen Regimes, entbehrenden Kinder auch bei prophylaktischer Vigantolzufuhr verhältnismässig häufig von Rachitis befallen werden. Die Einverleibung bestr. Vigantols vermag keinesfalls die aus einem falschen Regime sich ergebende Schädlichkeit zu kompensieren, worauf schon der im Vergleich zu den in hygienischen Verhältnissen sich entwickelnden Kindern hohe Prozentsatz an Rachitis in der 2. Gruppe hinweist.

Auch die ungeheure Bedeutung der Wohnungsbedingungen wird durch unser Material illustriert. Von 96 Kindern, die sich in dieser Hinsicht in günstiger, oder zum mindesten in befriedigender Lage befunden, wurden bei Abschluss der Behandlung in 12 Fällen rachitische Veränderungen festgestellt, desgleichen auch bei Abschluss der Beobachtung (Gesamtzahl 92 Fälle), während die entsprechenden Daten bei ungünstigen Wohnungsverhältnissen 16 von insgesamt 126 Fällen und 18 von 103 Fällen betrug. Frühgeburten und Zwillinge (d. s.

besonders Rachitis-Gefährdete) waren in dieser Gruppe nur schwach vertreten (alles in allem 9); bei Abschluss der Zufuhr des Präparates wurden bei Kindern rachitische Veränderungen konstatiert (davon 3 Fälle I. Grades, 2 Fälle II. Grades).

Die die Ergebnisse der prophylaktischen Zufuhr von Radiostol und Präformin charakterisierenden Daten führen wir zusammen in Form eines Bruches an, wobei der Zähler auf das Radiostol, der Nenner auf das Präformin zu beziehen ist.

Bei  $\frac{61}{32}$  prophylaktisch mit Radiostol und Präformin Behandelten wurde Craniotabes festgestellt: 3 Wochen nach Beginn der Einverleibung der Präparate in  $\frac{2}{7}$  Fällen; bei Abschluss der Zufuhr in  $\frac{7}{8}$  und bei Abschluss der Beobachtung in  $\frac{1}{6}$ . Rosenkranz wurde ergänzend gefunden in  $\frac{5}{6}$ , resp.  $\frac{16}{5}$  und  $\frac{19}{7}$  Fällen. Muskelhypotonie — bei Abschluss der Behandlung in  $\frac{6}{3}$  Fällen, bei Abschluss der Beobachtung in  $\frac{6}{9}$  Fällen<sup>1</sup>; Schweisse<sup>2</sup> in  $\frac{14}{11}$ ,  $\frac{9}{4}$  und  $\frac{11}{6}$  Fällen. Die gleiche Vorsicht in Bezug auf die Schlussfolgerungen wie bei Vigantolzufuhr ist hinsichtlich der Unruhe  $\left(\frac{10}{2} - \frac{12}{4} - \frac{12}{1}\right)^3$  und des Schlafes auch hier geboten.

Statische Funktionen: Unvermögen das Köpfchen zu halten bei der ersten Besichtigung  $\frac{13}{7}$ , nach 3 Wochen  $\frac{6}{2}$ , bei Abschluss der Zufuhr  $\frac{2}{1}$  (wie beim Vigantol so ist auch hier in

<sup>1</sup> Bei  $\frac{1}{1}$  bereits beim ersten Aufsuchen der Konsultation.

<sup>2</sup> Bei der ersten Besichtigung bei  $\frac{14}{2}$ .

<sup>3</sup> Bei der ersten Besichtigung bei  $\frac{4}{5}$ .

Betracht zu ziehen, dass das Präparat im Laufe zweier Monate zur Anwendung kam). Die Entwicklung der übrigen statischen Funktionen (erstmaliges Aufsitzen, Stehen, Gehen) wies keine wesentlichen Abweichungen im Vergleich zu den entsprechenden Terminen bei anderen Kindern auf.

Die klinische Harnuntersuchung, die auch hier in grosser Anzahl ausgeführt wurden (in einem erheblichen Prozentsatz der Fälle wiederholt), geben uns in keinem einzigen der Fälle begründeten Anlass irgend eine Komplikation seitens der Harnwege anzunehmen, die der Zuführung bestr. Erg. zuzuschreiben wäre. Das Gleiche lässt sich betreffs der klinischen Blutuntersuchung sagen, die — teils mehrmals — an  $\frac{24}{13}$  Kindern vorgenommen wurde und weder Verbesserung noch Verschlechterung der Blutsammensetzung ergab. Rö-Aufnahmen des Skeletts wurden in einem grossen Prozentsatz der Fälle ausgeführt (teils mehrmals, Kontrollgruppe). Rachitische Veränderungen (bei Radiostol wie bei Präformin) wurden bei Abschluss der Untersuchungen in etwa  $\frac{15}{20}$  % diagnostiziert.

Untersuchungsergebnisse: bei Abschluss der Behandlung wurden rachitische Erscheinung bei  $\frac{10}{10}$  (von 61) konstatiert; bei Abschluss der Beobachtung  $\frac{11}{13}$  (von 56)

Wenn wir unser Material nach der sozialen Lage analysieren, so ergeben sich  $\frac{56}{15}$  Arbeiterkinder,  $\frac{3}{10}$  Kinder Angestellter, Kinder der sonstigen sozialen Gruppen (Bauern, Heimarbeiter u. s. w.)  $\frac{2}{4}$ .

Die angeführten Befunde dienen als Beleg für die ungeheure Wichtigkeit, die für die Prophylaxe der Rachitis einem richtigen diätetischen Regime zukommt. Die entsprechenden Ziffern sind für Rachitiker beim Abschluss der Zufuhr der Präparate bei richtiger Ernährung  $\frac{4}{2}$  (von 30), bei Abschluss

der Beobachtung  $\frac{4}{4}$  (von 26). Die entsprechenden Daten bei fehlerhafter und grob-fehlerhafter Ernährung betragen  $\frac{6}{8}$  (von 31) und  $\frac{7}{9}$  (von 18). Das gleiche Gewicht ist auch auf die hygienischen Faktoren zu legen (wir zogen besonders die Zufuhr frischer Luft in Betracht). Kinder, die in dieser Hinsicht keinen Mangel litten, ergaben bei Abschluss der Behandlung und der Beobachtung  $\frac{3}{5}$  (von  $\frac{20}{16}$ ) und  $\frac{4}{5}$  (von  $\frac{25}{16}$ ); die der frischen Luft Entbehrenden  $\frac{7}{7}$  (von  $\frac{41}{16}$ ) und  $\frac{7}{8}$  (von  $\frac{31}{16}$ ).

Die nachstehenden Befunde charakterisieren die Bedeutung der Wohnungsverhältnisse. Unter  $\frac{12}{12}$  in die Hinsicht günstig oder befriedigend Gestellten befanden sich bei Abschluss der Behandlung  $\frac{2}{3}$  Rachitiker, bei Abschluss der Beobachtung  $\frac{2}{2}$ ; bei ungünstigen Wohnungsbedingungen (insgesamt  $\frac{49}{20}$  und  $\frac{44}{20}$ )  $\frac{8}{7}$  resp.  $\frac{9}{11}$ .

Betreffs der Frühgeburten und Zwillinge ist zu sagen, dass sie auch in dieser Gruppe wenig zahlreich waren, nämlich  $\frac{9}{4}$ , darunter Rachitiker zum Abschluss der Ergost.-Zufuhr und der Beobachtung  $\frac{5}{3}$  resp.  $\frac{4}{2}$ .

Wir wenden uns nun den therapeutischen Erfolgen zu. Das Vigantol ergab (bei 127 Fällen) folgende Resultate: bei Beginn der Behandlung wurde Craniotabes in 83 Fällen verzeichnet, nach 3 Wochen in 51, bei Abschluss der Zufuhr in 7 und bei Abschluss der Beobachtung in 3. Rosenkranzbildung entsprechend bei 90, 74, 67 und 38 Kindern; Muskelhypotonie bei 58, 32, 17 und 9. Statische Funktionen: Unfähigkeit den Kopf zu halten — nach 3 Wochen — 3 (bei

der ersten Untersuchung 23); zum Schluss der Behandlung 1; bei Abschluss der Beobachtung 0. Ein entsprechendes Sinken der Zahlen wiesen auch die Kinder auf, die nicht imstande gewesen waren selbständig zu sitzen, nämlich 99—78—24—16; zu stehen 107—100—64—41, zu gehen 111—108—99—71 (nicht ausser acht zu lassen sind die verschiedenen Altersstufen der therapeutischen Fälle).

Schweisse: 100—64—41; Unruhe: 44—24—15 und 9. Die gleichen Resultate ergibt auch der Schlaf.

Die soziale Lage stellt sich folgendermassen dar: Arbeiterkinder 60; Kinder Angestellter 45; sonstige soziale Stellungen 22. Schwere der Fälle: Rachitis I. Grades 90 Fälle; II. Grades 24; III. Grades 13. Bereits nach dreiwöchiger Vigantolzufuhr waren wir in 27 Fällen I. Grades berechtigt von klinischer Heilung zu sprechen. 11 Fälle II. Grades konnten nun denen I. Grades zugerechnet werden. Auch aus der Gruppe des Rachitis III durfte 1 Fall als klinisch geheilt, 4 als Rachitis I. Grades und 4 als Rachitis II. Grades betrachtet werden. Zum Ende der anberaumten Behandlungsfrist konnte die ganze Gruppe Rachitis I, mit Ausnahme von 7 Fällen, in der Hauptsache als rachitisfrei angesehen werden; so auch die Fälle Rachitis II ausgenommen 5; von der Gruppe Rachitis III wiesen 4 keine merkbare Besserung auf. Zum Schluss der Beobachtungen stellten wir in den Grundzügen die gleichen Verhältnisse fest.

Der Ernährungsweise nach waren zu unterscheiden: 72 richtig Ernährte, 49 fehlerhaft und 6 grob-fehlerhaft Ernährte. Wie aus den Tabellen ersichtlich wird, beeinflusst jedoch der Charakter der Ernährung den therapeutischen Effekt nicht merklich. So konnten z. Bsp. sowohl 15 mit Vigantol behandelte, richtig ernährte Kinder, als auch 12 derselben Behandlung unterzogene fehlerhaft Ernährte nach Ablauf dreier Wochen als klinisch geheilt angesehen werden. Das gleiche Verhältnis wurde bei Abschluss der Zufuhr des Präparates vermerkt, während bei Abschluss der Beobachtung die Gruppe der fehlerhaft Ernährten etwas weniger günstige Erfolge erkennen liess.

Hinsichtlich des Genusses frischer Luft ist zu sagen, dass von insgesamt 127 Kindern, 64 daran Mangel litten, während die übrigen diesen wichtigen Faktor in hinreichender Weise ausnutzten. Nach 3-wöchiger Vigantolbehandlung waren jedoch bei beiden Gruppen fast übereinstimmende Resultate zu verzeichnen: 16 der 1. Gruppe (43 Fälle von Rachit. I) und 11 der zweiten (47 Fälle von Rachit. I) konnten als klinisch geheilt registriert werden. Von 24 Rachitis II (je 12 Kinder in den 2 oben angegebenen Gruppen) wurde zum gleichen Termin bei je 8 Kindern Heilung oder Besserung festgestellt. Bei 13 Rachitikern III. Grades (9 und 4 Fälle der 2. Gruppe) wurde ein positiver Effekt bei 6 und 3 Kindern erzielt. Im grossen und ganzen ergaben sich analoge Befunde auch sowohl bei Abschluss der Vigantolbehandlung als auch bei Abschluss der Beobachtung.

In Bezug auf die Wohnungsverhältnisse liess sich das Material folgendermassen einteilen: günstige Wohnungsverhältnisse 12 Kinder; befriedigende 50, schlechte 65. Trotz der ungleichen Bedingungen wurde nach Ablauf dreier Wochen der gleiche Prozentsatz (etwa 45 %) Genesener (in einer Anzahl von Rachitis I) und Gebesserter festgestellt. Ein geringfügiger Unterschied machte sich bei Abschluss der Vigantolzufuhr geltend; verhältnismässig günstigere Ergebnisse wiesen die in günstigen Wohnungsverhältnissen lebenden Kinder gegenüber den in dieser Hinsicht benachteiligten bei Abschluss der Beobachtung auf. Die der Rachitis besonders ausgesetzten Kinder dieser Gruppe (Frühgeburten, Zwillinge, bei der Geburt Untergewichtige) machten 28 % der Gesamtzahl aus. Vergleichen wir die an diesen Kindern erzielten therapeutischen Resultate mit den an Ausgetragenen, bei der Geburt Vollwertigen gewonnenen, so ist bei den ersteren ein etwas langsames Fortschreiten der Heilung oder der Besserung zu vermerken. So wurde hier, z. Bsp., nach 3 Wochen nur in einem verschwindend kleinen Prozent der Fälle bereits Besserung beobachtet. Zum Schluss der Behandlung fand jedoch, wenn auch kein völliger Ausgleich, so doch eine merkliche Annäherung der

Ergebnisse statt (meistenteils erwies sich eine Verlängerung der Behandlung als nötig. S. u.).

Harnanalysen (zumeist mehrfache) wurden in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle angestellt; regelmässige klinische Blutuntersuchungen in 57 Fällen. Bei keinem der Kinder liess sich irgend ein schädigender Einfluss des Vigantols auf die Blutzusammensetzung oder eine toxische Wirkung auf die Harnorgane nachweisen. An Röntgen-Aufnahmen des Knochengeriistes wurden insgesamt 46 ausgeführt, davon 33 wiederholte. Bei Abschluss der Vigantolzufuhr wurde (in dieser Kontrollgruppe) volle Genesung (in 66 %) und bedeutende Besserung (in 19 %) erzielt.

Die therapeutischen Resultate der Radiostol- und der Präforminbehandlung bringen wir wiederum gemeinsam, indem wir auch hier den Zähler auf das Radiostol, den Nenner auf das Präformin beziehen. Das Radiostol wurde von uns in 40 Fällen angewandt, das Präformin in 48. Bei Beginn der Behandlung wurde Craniotabes in  $\frac{36}{30}$  Fällen verzeichnet, nach 3

Wochen in  $\frac{22}{25}$ ; bei Abschluss der Behandlung in —, bei Abschluss der Beobachtung in  $\frac{1}{4}$ ; Rosenkranzbildung entsprechend

bei  $\frac{21}{29}$ ,  $\frac{26}{31}$ ,  $\frac{1}{1}$ ,  $\frac{7}{9}$ . Muskelhypotonie bei  $\frac{9}{9}$ ,  $\frac{7}{9}$ ,  $\frac{5}{8}$  und  $\frac{3}{6}$ . Sta-

tische Funktionen: Unfähigkeit nach 3 Wochen den Kopf zu halten  $\frac{0}{2}$  (bei der ersten Untersuchung  $\frac{5}{11}$ ); bei Abschluss der

Behandlung  $\frac{0}{1}$ ; bei Abschluss der Beobachtung  $\frac{0}{1}$ . Das gleiche

Absinken der Ziffern ergaben Kinder, die unfähig gewesen waren zu sitzen, nämlich:  $\frac{32}{37}$ ,  $\frac{26}{26}$ ,  $\frac{8}{13}$ ,  $\frac{6}{4}$ ; die Zahl der Kinder,

die nicht zu stehen vermochten, betrug:  $\frac{33}{43}$ ,  $\frac{33}{40}$ ,  $\frac{25}{29}$ ,  $\frac{13}{21}$ ; un-

fähig des Gehens waren:  $\frac{33}{43}$ ,  $\frac{33}{43}$ ,  $\frac{33}{37}$ ,  $\frac{16}{32}$  (auch hier sind die



verschiedenen Altersstufen der Kinder zu berücksichtigen).

Schweisse:  $\frac{7}{12}$ ,  $\frac{6}{2}$ ,  $\frac{3}{2}$  u.  $\frac{3}{3}$ ; Unruhe:  $\frac{2}{9}$ ,  $\frac{2}{2}$ ,  $\frac{2}{2}$  und  $\frac{2}{1}$ . Besserung des Schlafes.

Der sozialen Lage nach: Arbeiterkinder  $\frac{24}{23}$ ; Kinder Angestellter  $\frac{2}{13}$ ; der sonstigen sozialen Gruppen  $\frac{14}{10}$ . Der Schwere der Fälle nach: Rachitis I  $\frac{39}{40}$ , II  $\frac{1}{4}$  und III  $\frac{0}{4}$ . Drei Wochen nach Einleitung der Radiostol und der Präforminkur durften wir in  $\frac{12}{10}$  Fällen I. Grades und  $\frac{0}{0}$  Fällen II. Grades von klinischer Ausheilung sprechen.  $\frac{1}{0}$  von Rachites II konnten nunmehr derjenigen I. Grades zugerechnet werden. Aus der Gruppe der Rachitis III konnten  $\frac{0}{4}$  und  $\frac{0}{0}$  ebenfalls als klinisch gesund eingeschätzt werden, ferner  $\frac{0}{0}$  als Rachitis I und  $\frac{0}{3}$  als Rachitis II. (Zum Schluss der Behandlung konnten  $\frac{24}{26}$  Fälle von Rachitis I als klinisch rachitisfrei betrachtet werden; von der Gruppe Rachitis II durften  $\frac{1}{0}$  der Rachitis I zugerechnet werden.) Vier Kinder dieser Gruppe, die Präformin erhalten hatten, wiesen keinerlei Veränderung ihres Zustandes auf. Von den Rachitis III-Fällen durfte der eine bei Abschluss der Behandlung als geheilt gelten, ein zweiter als in Rachitis II und zwei als in Rachitis I übergegangen. Beim Abschluss der Beobachtung ergaben sich für Gruppe I die gleichen Verhältnisse wie bei Abschluss der Behandlung; 43 Fälle der Gruppe II ( $\frac{1}{4}$ )  $\frac{1}{2}$  konnten als geheilt und  $\frac{0}{2}$  als in Rachitis I übergegangen angesprochen werden; in der Gruppe Rachitis III (Präformin) sehen wir 3 Genesene und einen in Rachitis II Übergegangenen.

Bei Betrachtung der Ernährungsweise ergaben sich  $\frac{22}{30}$

rationell Ernährte,  $\frac{16}{13}$  fehlerhaft und  $\frac{2}{5}$  grob-fehlerhaft Ernährte. Auch hier kann der Einfluss der Ernährung auf den therapeutischen Effekt nicht sonderlich zur Geltung, die betreffende Analyse tut dar, dass die Ergebnisse unabhängig von der Methodik der Ernährung fast die gleichen sind, allenfalls mit einem geringen + für die richtig Ernährten (so durfte, beispielsweise, 3 Wochen nach Einleitung der Radiostol- und der Präforminkur der gleiche Prozentsatz der Gruppen richtig und fehlerhaft Ernährter als klinisch geheilt angesehen werden). Analoge Verhältnisse sind auch bei Abschluss der Zufuhr zu verzeichnen; bloss beim Abschluss der Beobachtung ergaben sich ein wenig ungünstigere Daten für die fehlerhaft Ernährten.

Bei einer Gesamtzahl von  $\frac{40}{48}$  entbehrten der frischen Luft

$\frac{21}{16}$  den Übrigen wurde in Bezug auf diesen schwerwiegenden hygienischen Faktor ihr Recht. Auch hier ergeben sich nach dreiwöchiger Behandlung für beide Gruppen beinahe völlig übereinstimmende Resultate, nämlich:  $\frac{7}{5}$  in der ersten Gruppe ( $\frac{21}{16}$  Fälle mit unzureichender Luftzufuhr) und  $\frac{5}{5}$  der zweiten ( $\frac{18}{32}$ , gleichfalls der Luft entbehrende Rachitiker I) wiesen klinische Heilung auf. Bei  $\frac{1}{4}$  Rachitis II (je  $\frac{1}{2}$  in der genannten Gruppen) wurde bei  $\frac{1}{0}$  Genesung oder Besserung festgestellt. Bei  $\frac{0}{4}$  Rachitis III ( $\frac{0}{1}$  und  $\frac{0}{3}$  der 2. Gruppe) ergaben  $\frac{0}{1}$  und  $\frac{0}{2}$  der Kinder positiven Effekt. In allgemeinen wurden analoge Befunde auch bei Abschluss der Behandlung und der Beobachtung konstatiert.

In Abhängigkeit von den Wohnungsverhältnissen liess sich der Krankenbestand folgendermassen einteilen: günstige Bedingungen bei  $\frac{10}{4}$  Kindern; befriedigende  $\frac{16}{12}$ ; schlechte  $\frac{14}{32}$ .

Nach Ablauf dreier Wochen liess sich trotz der Ungleichheit der Wohnungsverhältnisse beinahe ein gleicher Prozentsatz (20—30 %) Heilungen (Rachitis I) oder Besserung verzeichnen.

Ein geringfügiger Unterschied wurde zwischen beiden Gruppen gegen das Ende der Behandlung nachgewiesen, indem hier die in bezug auf die Wohnungsfrage besser gestellten im Vergleich zu den anderen, der Rachitis besonders exponierten (Frühgeburten, Zwillinge, bei der Geburt Untergewichtige) einen besseren Erfolg ergebenden Kinder  $\frac{15}{20}$  % der Gesamtzahl ausmachten. Der Vergleich der Minderwertigen mit den bei der Geburt Vollwertigen tat betreffs der ersteren verzögerte Heilung dar; so wiesen, z. Bsp., nach 3 Wochen nur 0 %  $\left(\frac{0}{0}\right)$  derselben Besserung auf. Zum Schluss der Beobachtung glichen sich die Befunde jedoch mehr oder weniger aus (s. u.).

Die Harnanalysen ergaben für Radiostol und Präformin keinerlei Abweichungen von der Norm  $\left(\frac{23}{26}\right)$  regelmässige Untersuchungen, die einmaligen nicht mit einberechnet). Das gleiche gilt auch für die Blutbefunde  $\left(\frac{4}{8}\right)$ . Die bei Präforminzufuhr wiederholt ausgeführten Röntgen-Aufnahmen des Knochengestüses ergeben in 70 % der Fälle Heilung oder Besserung (Kontroll-Gruppe).

Die therapeutische Wirkung des bestr. Erg. bei Tbc wurde, wie schon eingangs erwähnt, in der Klinik des Charkower Instituts für Mutter- und Kinderschutz (Tbc-Abteilung), ambulant am Charkower Institut für Tuberkuloseforschung und im Kijewer Sanatorium »Puschtschaja Woditza« durchgeführt und zwar durchweg unter der unmittelbaren Kontrolle des Dozenten B. L. JACHNIS. In Charkow kam hierbei das

Vigantol und das Radiostol in Anwendung, in Kijew nur das Radiostol. Die Ergebnisse der Behandlung mit bestr. Erg. (Vigantol) lassen sich bei ambulanter Verwendung desselben in folgender Weise zusammenfassen: bei insgesamt 13 Kindern im Alter bis zu 1 Jahr = 3, von 1—2 J. = 4, von 2—4. J. = 6 ergaben sich folgende Diagnosen: Status allergicus 5; Bronchoadenitis 4; mehr oder weniger ausgesprochene Hilus-Infiltration 3 und Pneumonia infiltrativa (chronische Form) — 1.

Im Kijewer Sanatorium wurden 18 Kinder im Alter von 9—13 Jahren mit Radiostol behandelt, darunter 4 mit Lungen-Tbc, die übrigen mit aktiver Bronchoadenitis. In der Regel wurde das Präparat im Laufe eines Monats verabreicht und zwar einmal täglich 0,001 (1 cc.). Neben peinlichster klinischer Untersuchung wurden klinische Harn- und Blutanalysen, wie auch mikrochemische Bestimmungen des Blut-Ca, -K und -P vorgenommen. Schlussfolgerung der Autoren: das Radiostol übt offenbar keinen schädigenden Einfluss aus; nur in einem Fall wäre die Möglichkeit einer gewissen Reizung nicht ganz von der Hand zu weisen. Die hie und da einmal festgestellten Erscheinungen einer Nierenreizung tragen einen ganz flüchtigen Charakter. In einer erheblichen Anzahl der Fälle war der klinischen Besserung parallel gehender Anstieg des Blut-Ca und -P zu konstatieren. Mit Bronchoadenitis behaftete Kinder wiesen nach Radiostol Besserung auf, bei übrigen Tbc-Formen erfuhr der Prozess weder Aktivierung noch Besserung.

In der Klinik fanden Aufnahme 28 Kinder, davon mit Bronchoadenitis  $B_I$  und  $B_{II}$  17; Pneumonia infiltrativa 9 und Tbc pulmonalis dissem. 2. Alter — bis zu einem Jahr — 12 Kinder, von 1—2 J. 12 und von 2—3 J. 4.

Anwendungsdauer des bestr. Erg. (für beide Gruppen): 3—4 Wochen 16 Kinder; 5—7 Wochen 8 Kinder; 8—10 Wochen 13 K.; 10—13 Woch. 4 K.

Zur Bewertung der Wirksamkeit wurde der Allgemeinzustand, die  $F.^{\circ}$ , die Gewichtskurve, der örtliche Prozess, wie auch die wiederholte Untersuchung von Harn und Blut herangezogen.

In der Zusammenfassung ihrer Beobachtungen konstatieren die Autoren KLIMENKO S. und RODKIN S. B. die völlige Abwesenheit irgendwelcher toxischer Erscheinungen, die auf die Zufuhr bestr. Ergosterins zurückzuführen wären. Die lokalen Erscheinungen blieben in 37 Fällen stationär, in 2 Fällen von tumoralem Bronchoadenitis trat Besserung ein, in 2 Fällen Verschlimmerung. Im Allgemeinbefinden wurde jedoch in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle Besserung nachgewiesen. Selbstredend darf diese wohl kaum ausschliesslich dem bestr. Erg. zugeschrieben werden (der natürliche Ablauf des Prozesses; häufig ein günstigeres hygienisch-diätetisches Regime, wenngleich in bezug auf dieses einzuwenden wäre, dass bei ambulanter Behandlung, wo der letztgenannte Faktor unverändert blieb, gleich erforderliche Resultate zu verzeichnen waren); dennoch aber können wir uns des Eindrucks nicht erwehren, dass dem bestr. Erg. unleugbar die Rolle eines der Heilung förderlichen ergänzenden Faktors zukommt. Ebenso deuteten auch die Harn- und Blutanalysen in keiner Weise auf irgendeine spezielle Schädlichkeit des bestr. Erg. hin. So hielt sich in 23 Fällen (bei mehrfachen Untersuchungen) der Harn die ganze Zeit über in normalen Grenzen, in 7 erfolgte sogar Besserung des Befundes, in anderen 7 blieben die vor Einleitung der Behandlung bestehenden unerheblichen Veränderungen die gleichen und bloss in 4 Fällen waren vorübergehende Reizerscheinungen von geringer Intensität nachweisbar, was im übrigen in diesem Alter auf den mannigfachen Ursachen beruhen kann.

Im Ukrainischen Staatlichen Institut für Orthopädie und Traumatologie werden bereits von 1930 an Beobachtungen betreffs des Einflusses des bestr. Erg. bei verzögerter Konsolidierung von Knochenbrüchen durchgeführt. Bis auf den heutigen Tag wurden 10 Fälle, ausschliesslich Erwachsene, verfolgt. Zur Anwendung gelangte nur Vigantol; Behandlungsdauer 1 Monat. Keiner der Fälle liess irgendwelche Nebenerscheinungen wahrnehmen. Der gewonnene Eindruck ist, nach Prof. SYTENKO M. I. ein guter; eine günstige Beeinflussung der Konsolidierung ist als feststehend zu betrachten.

Ein endgültiges Urteil erfordert jedoch noch fortgesetzte Beobachtungen, wie sie gegenwärtig im Gange sind.

Da es uns an Raum gebricht, um genauer auf eine Reihe aus dieser Arbeit entspringender Fragen einzugehen (dies bleibt den ausführlichen Berichten der einzelnen Städte vorbehalten), wollen wir hier nur noch einige Punkte von hohem praktischem Interesse kurz berühren.

Der speziell therapeutische Einfluss der Ergosterin-Präparate wirkt sich nicht nur an den einzelnen rachitischen Erscheinungen. Die meisten Autoren betonen auch den in der Mehrzahl der Fälle beobachteten günstigen Einfluss auf den Gesamtorganismus rachitischer Kinder.

Die Form, in der die verschiedenen Präparate verabfolgt werden, ist ohne Einfluss auf den Erfolg der Behandlung, so dass diese Frage des praktischen Wertes entbehrt.

Die bei Behandlung in geschlossenen Heilstätten (Säuglingsheim in Stalino und in Artjomowsk) gewonnenen Ergebnisse, im speziellen die therapeutischen, unterscheiden sich nicht von den auf dem Wege der Konsultation oder in Krippen erzielten.

Eine Kardinalfrage ist die nach der Dosierung des bestr. Erg. In dieser Hinsicht dürfen wir auf Grund eigener Erfahrungen der nachstehenden Ansicht Ausdruck geben. Hierbei müssen wir vorausschicken, dass die bei unserem Material zur Anwendung gelangten Dosen, wie die prophylaktischen, so auch die therapeutischen, erheblichen Schwankungen unterworfen waren (von 0,5—2 mg resp. von 0,8—3 mg). Es darf nicht ausser acht gelassen werden, dass die Kommission ihre Arbeit in Angriff nahm, als noch allgemein verhältnismässig hohe Dosen üblich waren und dass die verschiedenen Stellen erst im Verlauf des Arbeitsprozesses zu kleineren Gaben übergingen. Auf Grund unserer Erfahrungen fanden wir für therapeutische Zwecke die Verordnung von 1 mg, auf etwa 50—60 Tage verteilt, zumeist ausreichend. In einer Reihe von Rachitiden besonders in schwereren Fällen bei stets drohender Infektion, wie dies, beispielsweise, bei Frühgeburten vorkommt, ist zur Erzielung des gewünschten Effektes eine Verlängerung

der Behandlungsdauer (80—90 Tage) erforderlich (STALINO u. a.). Eine höhere Dosierung ist in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle, n. E., überflüssig. Eine prophylaktische Dose von 2 mg ist zu hoch; solche, die zwischen 0,5—0,8 mg schwanken, sind vollständig ausreichend; in keinem Fall sollte 1 mg überschritten werden. Orte, wo grössere prophylaktische Dosen angewendet wurden (STALINO), wiesen durchaus nicht bessere Resultate auf, als die anderwärts mit kleinen Dosen erzielten (z. Bsp. Charkow mit 0,5—0,8 mg). Sämtliche Fälle bedürfen einer entsprechender Korrektur in Anbetracht des, unserer Ansicht nach, verschiedenen Wertes der in Rede stehenden Präparate.

Wenden wir uns nun der Würdigung der prophylaktischen Resultate zu, so muss jedenfalls bei der von uns angewandten Methodik die Unzuverlässigkeit der Wirkung des bestrahlten Ergosterins vermerkt werden. Im besten Fall bewegen sich die Rachitiszahlen der der Prophylaxe unterzogenen Gruppe um 15 % (in Dnjepropetrowsk bei der nicht mit dem Präparat behandelten Kontrollgruppe 40 %). Alle übrigen Daten sind noch weniger günstig, so dass die Frage im grossen und ganzen als ungelöst zu betrachten und der Methode der Prophylaxe als solcher im Gegensatz zur therapeutischen jedenfalls keine volle Wirksamkeit zuzuerkennen ist (im Widerspruch zu AENGENENDT u. a.).

Wenn wir nun auf die vorerwähnte Ungleichlichkeit des therapeutischen Wertes der verschiedentlichen Präparate zurückkommen, so muss gesagt werden, dass ein Teil der unbefriedigenden Resultate unbedingt einer unzureichenden Anwendungsdauer zur Last zu legen ist, wofür auch die in Stalino bei verlängertern Gebrauch (80—90 Tage) erzielten besseren Ergebnisse sprechen. Insbesondere erstreckt sich diese Annahme auf Kinder mit erhöhter Rachitisposition (Frühgeburten u. dgl. m.), wie auch die übrigen oben in diesem Zusammenhang angeführten Gruppen. Jedenfalls liegt zurzeit nicht der geringste Anlass vor bei Verwendung vollwertiger Präparate von bestr. Erg., deren Wirksamkeit in Zweifel zu ziehen, aller-

dings bei Einhaltung einer Gebrauchsfrist, die bisher empfohlene des öfteren übersteigt.

### **Zusammenfassung.**

1. Die Untersuchungen wurden an verschiedenen Orten der Ukraine im Donez-Bassin (Stalino und Artjomowsk), in allen über Institute für Mutter- und Kinderschutz verfügenden Städten der Ukraine (Charkow, Odessa, Kijew, Dnjepetrowsk, wie auch Cherson) durchgeführt. Eine maximale methodologische Einheitlichkeit wurde gewährleistet: durch einheitliche Registrationstabellen, gemeinsame Beratungen, ständige Leitung seitens der Zentralkommission (Fahrten nach den verschiedenen Stellen), vollständige Übereinstimmung betreffs allerhand klinischer und anderer auf die Rachitis bezugnehmender Fragen — alles dies bei hochqualifizierter Leitung der Arbeit an den verschiedenen Orten.

2. Die Untersuchungen des Einflusses bestrahltes Ergosterins auf die Rachitis wurden in erster Linie an Kindern des industriellen und des sich im Bergbau betätigenden Proletariats ausgeführt. Die prophylaktische Gruppe setzte sich aus 315 Kindern zusammen (mit Ausschluss einer nicht unbedeutenden Anzahl auf Grund objektiver Momente nicht zu Ende geführter Beobachtungen). 222 von diesen Kindern erhielten Vigantol, 61 Radiostol, 32 Präformin. Die therapeutische Gruppe umfasste 215 Kinder, von denen 127 Vigantol, 40 Radiostol, 41 Präformin erhielten. Ausserdem wurde die Wirkung des bestr. Erg. im Charkower Tuberkuloseinstitut (wie auch im Kijewer Sanatorium »Puschtschaja Woditza« und in der Klinik des Charkower Instituts für Mutter- und Kinderschutz) an Tuberkulösen, wie auch im Charkower klinischen Institut für Orthopädie und Traumatologie an chirurgischen Kranken (verzögerte Konsolidierung von Brüchen, 10 Fälle) untersucht.

### **Schlussfolgerungen.**

1. Die prophylaktische Einverleibung bestr. Erg. bietet keinen Schutz gegen die spätere Entwicklung einer rachitischen



Erkrankung, doch wäre das verhältnismässig seltene Auftreten schwerer Rachitisformen bei der Prophylaxe unterzogenen Kindern zu vermerken.

2. Nebenerscheinungen stellten sich bei prophylaktischer Verwendung bestr. Ergosterins als grosse Seltenheit dar; die klinischen Harn- und Blutuntersuchungen geben keinen Anlass die etwaigen Abweichungen von der Norm mit der Einführung des Präparates in Zusammenhang zu bringen.

3. Die prophylaktische Wirksamkeit des Vigantols und des Radiostols ist verhältnismässig zuverlässiger als die des Präformins; eine unterschiedliche Wirkung in Abhängigkeit von der Grösse der Dosis (von 0,5—2 mg) war im allgemeinen nicht zu verzeichnen.

4. Die therapeutische Wirkung des bestr. Erg. bei Rachitis ist im ganzen eine gute, wobei selbst ungünstige sozialhygienische Verhältnisse den angestrebten Erfolg im allgemeinen nicht beeinträchtigen. Die Heilkraft der Präparate wirkt anscheinend auch nach Einstellung der Gaben nach.

5. Nebenwirkungen (klinische Erscheinungen, im speziellen seitens des Nervensystems, Veränderungen in Blut und Harn u. s. w.), wurden in der Regel vermisst; bloss ganz vereinzelt liessen sich Unruhe, leichte Magen-Darmstörungen u. a. Erscheinungen feststellen; allein auch hier ohne zu Besorgnis Anlass zu geben.

6. Ein Vergleich der Wirkung kleinerer und grösserer Dosen (0,8—3 mg) lässt annehmen, dass in der Mehrzahl der Fälle kleinere Dosen das gleiche therapeutische Resultat ergeben, wie grosse. Dem Vigantol gebührt im allgemeinen der Vorzug vor dem Radiostol und besonders vor dem Präformin.

7. Die Dauer der Behandlung mit bestr. Erg. muss in einer Reihe von Fällen, insbesondere bei Frühgeburten, 50 Tage überschreiten (70—80).

8. Die bei Behandlung verschiedener Tuberkuloseformen mit bestr. Erg. gewonnenen Befunde sind nicht einheitlich; jedenfalls aber ist dem Präparat völlige Unschädlichkeit bei spezifischen Prozessen zuzuerkennen, wie auch keinerlei Komplikationen seitens der Harnorgane oder des Blutes zu verzeichnen

waren, die dem bestr. Erg. zur Last gelegt werden dürften. Die mikrochemische Blutuntersuchung tat in einer grossen Zahl der Fälle Anstieg des Blut-Ca und -P dar, der besonders bei einigen Fällen von Bronchoadenitis mit der klinischen Besserung Hand in Hand ging. Im allgemeinen bedarf die Frage noch der weiteren Nachprüfung und Erforschung an einem umfangreichen klinischen Material.

9. Die Ergebnisse der bisher an 10 Fällen erfolgten Untersuchung der Wirkung bestr. Erg. (Vigantol) bei verzögerter Konsolidierung von Frakturen sind als günstig zu betrachten.

10. Eine allgemeine Steigerung der Immunität und der Resistenz gegenüber mannigfachen interkurrenten Erkrankungen liess sich bei den mit bestr. Erg. behandelten Kindern nicht nachweisen.

AUS DER KINDERKLINIK DES KAROLINISCHEN INSTITUTES IM ALLGEMEINEN KINDERHEIME (ALLMÄNNA BARNHUSET) ZU STOCKHOLM, CHEF: PROFESSOR I. JUNDELL UND DER PATHOL. ABTEILUNG II DES KAROLINISCHEN INSTITUTES, CHEF: PROFESSOR H. BERGSTRAND.

## Weitere Untersuchungen über die Wirkung einiger Sterine und des ultravioletten Lichtes auf weisse Mäuse.<sup>1</sup>

Von

C. W. HERLITZ, I. JUNDELL und F. WAHLGREN.

Frühere von uns ausgeführte Untersuchungen (Acta Paediatrica Vol. VIII, Fasc. 4, 1929) führten uns zu der Annahme, dass diejenigen Herzläsionen, welche wir selbst bzw. andere Verfasser bei weissen Mäusen bzw. anderen Tieren durch Zufuhr während längerer Zeit von Lebertran, inaktivem und aktiviertem Ergosterin sowie Eigelb hervorgerufen haben, einer Wirkung des Cholesterins bzw. *cholesterinähnlicher* Substanzen zuzuschreiben sei. Um in diese Frage weiter eindringen zu können, haben wir nun weitere Versuche ausgeführt und zwar teils mit chemisch reinem Cholesterin (Cholesterin, welches aus Bromcholesterin freigemacht worden ist), teils mit chemisch reinem, unbestrahltem, aus *Secale cornutum* dargestelltem Ergosterin.

Versuche mit *chemisch sicher reinem* Cholesterin waren deshalb wünschenswert, weil solche Versuche bisher überhaupt nicht gemacht worden sind und weil man deshalb auch gegen die Behauptung ANITSCHKOWS und CHALATOWS, »reines« Cholesterin rufe bei Kaninchen und Meerschweinchen Gefässschäden her-

<sup>1</sup> Nach einem Vortrag am Fünften Nordischen Kongress für Kinderheilkunde, Kopenhagen, August 1931.

Untersuchung in Anschluss an eine Arbeit von I. JUNDELL und J. BILLING, welche später veröffentlicht werden wird.

vor, einwenden kann, dass das von diesen Verfassern verwendete Cholesterin nicht chemisch rein war.

Versuche mit reinem, aus *Secale cornutum* hergestelltem Ergosterin schienen uns aus folgenden Gründen wünschenswert. In unseren früheren Versuchen hatten wir gefunden, dass sowohl bestrahltes wie unbestrahltes Ergosterin, welches von der Firma Merck für die Herstellung von Vigantol benutzt wird und welches aus Hefe dargestellt wird, bei Verfütterung an Mäusen Herzscheidigungen hervorruft. Diese Versuche gestatten indessen nichts darüber zu schliessen, ob es wirklich das chemisch absolut reine Ergosterin ist, das schädigend wirkt, oder ob die schädigende Wirkung vielleicht einer anderen Substanz zuzuschreiben ist, welche bei der Herstellung des Ergosterins aus der Hefe mitgeschleppt wird. Es liesse sich ja denken, dass ein aus anderem Materiale als Hefe dargestelltes (reines) Ergosterin andere Eigenschaften zeigen würde.

Unsere unten vorliegenden Versuche mit Ultraviolettbestrahlung von Mäusen haben — zusammen mit den in *Acta paed.*, Vol. X, Fasc. 3, 1931 publizierten Versuchen — den Hauptzweck herauszufinden, ob erneuerte Versuche durch solche Bestrahlung Herzscheidigungen hervorzurufen, ein mehr positives Ergebnis liefern würden als unsere ersten, im Jahre 1929 erwähnten diesbezüglichen Versuche. Ausserdem wollten wir mit den hier vorliegenden letzten Bestrahlungsversuchen noch einmal die Zuverlässigkeit der Ultraviolettbestrahlung als Mittel zur Erzeugung maligner Neubildungen prüfen. (Vergl. *Acta paed.* Vol. X, Fasc. 3, 1931.)

#### Serie B.

Diese Serie umfasst 15 Mäuse, welche bei Anfang des Versuches zirka 3 Wochen alt waren. Sie bekamen alle eine »Normalkost« aus lauer ungekochter Vollmilch, weissem frischem Brot mit Milch oder Wasser gebacken und dampfprepariertem Haferkorn. Diese Kost haben wir vorher bei anderen Untersuchungen an mehreren hundert Tieren geprüft und haben dabei konstatieren können, dass Mäuse, welche sogar während

längerer Zeit als 1 Jahr damit ernährt werden, sich ganz normal verhalten. Die Tiere der vorliegenden Serie B erhielten ausser der genannten Grundkost eine Zugabe von 50 mg chemisch reines (aus bromiertem Cholesterin wiedergewonnenes) Cholesterin pro Tag und Tier, wobei diese Zugabe unter besonderer Kontrolle in einer sehr geringen Menge der Normalkost (zirka 1 gr pro Tier und Tag) zugeführt wurde. Die genannte Menge Cholesterin wurde mit Rücksicht auf die Ergebnisse ANITSCHKOWS und CHATALOWS gewählt. Diese Verfasser hatten nämlich bei Kaninchen und Meerschweinchen bei Zufuhr von 0,5—0,8 gr Cholesterin pro die schwere Gefässschäden gefunden. Wenn man die Cholesterinmenge pro kg Körpergewicht berechnet, so dürfte die von uns für Mäuse gewählte Tagesdosis zirka 6—10 Mal so gross sein wie diejenige, welche in den Versuchen ANITSCHKOWS und CHATALOWS Gefässschäden verursachte. Das verwendete reine Cholesterin wurde uns in liebenswürdiger Weise von der Firma Merck zur Verfügung gestellt.

4 Tiere wurden nach 2 Monaten getötet

2	»	»	»	2 $\frac{1}{2}$	»	»
1	»	»	»	4 $\frac{1}{2}$	»	»
2	»	»	»	5	»	»
1	»	»	»	5 $\frac{1}{2}$	»	»
1	»	»	»	6	»	»
2	»	»	»	7 $\frac{1}{2}$	»	»
1	»	»	»	8	»	»
1	»	»	»	8 $\frac{1}{2}$	»	»

Die Herzen aller dieser Tiere wurden mikroskopisch untersucht, wobei indessen nichts pathologisches beobachtet werden konnte. Auch bei der histologischen Untersuchung der Lungen, Leber, Nieren, Nebennieren, Milz wurde nichts bemerkenswerthes gefunden.

#### Serie C.

Diese Serie umfasst 15 Tiere. Die Grundkost war dieselbe wie in der vorhergehenden Serie und der ganze Versuch

wurde in identischer Weise wie in der Serie B. ausgeführt, d. h. es wurde jedem Tier zur Normalkost eine Zugabe von 50 mg chemisch reines Cholesterin pro Tag gegeben.

1 Tier starb an Bronchitis nach  $\frac{1}{2}$  Monat  
 6 Tiere wurden nach 2 Monaten getötet  
 2 » » »  $2\frac{1}{2}$  » »  
 2 » » » 4 » »  
 1 » starb an Enteritis nach 5 Monaten  
 1 » wurde nach 5 Monaten getötet  
 2 » wurden »  $7\frac{1}{2}$  » »

Diese Tiere wurden wie die Tiere in der Serie B untersucht, zeigten aber gleichfalls weder Herzveränderungen noch andere pathologischen Befunde.

#### Serie E.

Diese Serie umfasst 20 Kontrolltiere von demselben Stamm wie die Tiere der Serien B und C (sowie der Serie F, siehe unten). Die Grundkost war dieselbe wie die obengenannte, aber ohne Zugabe. Diese Tiere wurden nach 3–8 Monaten nach Anfang des Versuches getötet. Die mikroskopische Untersuchung dieser Tiere ergab nichts bemerkenswertes, wenn man von 1 Tier absieht, bei welchem an einzelnen Stellen der linken Herzkammerwand verkalkte Herde und Zellenproliferation um die Gefäße beobachtet wurden.

#### Serie F.

Umfasst 15 Mäuse, welche auf eine an Eigelb besonders reichen Kost gestellt wurden. Die Kost bestand aus

$\frac{1}{3}$  Eigelb  
 $\frac{1}{3}$  dampfpräpariertes Haferkorn  
 $\frac{1}{3}$  Milch

6 Tiere wurden nach  $2\frac{1}{2}$  Monaten getötet  
 4 » » » 5 » »  
 5 » » »  $8\frac{1}{2}$  » »

3 von den 4 Tieren, welche nach 5 Monaten getötet wurden, zeigten bei mikroskopischer Untersuchung Veränderungen von derselben Art, welche wir früher bei Mäusen nach Verfütterung von Lebertran bzw. Vigantol oder Eigelb gefunden haben. Ähnliche Veränderungen waren auch vorhanden bei 4 von den Tieren, die nach  $8\frac{1}{2}$  Monaten getötet wurden. Es handelte sich um regressive Veränderungen in den Muskelzellen des Herzens mit herdweisem Zerfall nebst Proliferation des interstitiellen Gewebes an den geschädigten Stellen und heerdweisen Kalkablagerungen daselbst. Die 6 Tiere, welche nach  $2\frac{1}{2}$  Monaten getötet wurden, sowie 2 der übrigen Tiere zeigten keine Veränderungen.

#### **Zusammenfassung der Ergebnisse der Serien B, C, E und F.**

Die Versuche in diesen Serien zeigen, dass Mäuse eine langdauernde Verfütterung mit chemisch sicher reinem Cholesterin in grossen Dosen vertragen ohne Veränderungen an den inneren Organen zu zeigen und zwar besonders ohne solche Veränderungen am Herzen zu zeigen, welche man durch Lebertran, Vigantol und Eigelb hervorrufen kann. Hieraus muss man den Schluss ziehen, dass die Schädigungen, allenfalls die Herzscheidigungen, die durch Lebertran, Vigantol und Eigelb hervorgerufen werden, *nicht durch die Cholesterinfraktion dieser Substanzen* verursacht wird.

#### **Serie W.**

Mit dieser Serie beabsichtigten wir zu prüfen, ob ein aus *Secale cornutum* hergestelltes, unbestrahltes, chemisch reines Ergosterin dieselben schädigenden Eigenschaften hat wie aus Hefe hergestelltes Ergosterin. 5 Mäuse wurden auf die gewöhnliche Normalkost gestellt mit einer Zugabe pro Tier und Tag von 0,1 mg des aus *Secale cornutum* hergestellten Ergosterins. Das Präparat war auf unsere Bitte von The British Drug Houses, London, hergestellt worden. Die Ergosterindosen wurden den Tieren unter den oben beschriebenen Vorsichtsmassregeln verfüttert. Nach einer Beobachtungsdauer von 12 Monaten wurden diese Tiere sowie 5 Kontrolltiere, welche keine Zugabe zur Grund-

kost erhalten hatten, getötet. Von allen diesen 10 Tieren zeigte nur ein einziges Veränderungen am Herzen und zwar gehörte dies Tier zu den Kontrollen. Es zeigte zahlreiche, relativ kleine verkalkte Bindegewebsnarben in beiden Ventrikelwänden. (Vergleiche auch die Serie E, welche ja auch als Kontrolle für die Serie W dienen kann, um so mehr als es sich überall um Tiere desselben Stammes handelt und um Versuche, die gleichzeitig verliefen.)

Die Serie W enthält zwar wenige Tiere (wir werden deshalb eine neue gleichartig gestaltete Untersuchungsserie ausführen), ihre Ergebnisse scheinen uns aber trotzdem recht zuverlässig. Wir notieren allenfalls vorläufig, dass 0,1 mg unbestrahltes *Secale cornutum-Ergosterin*, täglich Mäuse während 13 Monate verfüttert, bei den Tieren keine Herzveränderungen hervorgerufen hat, währenddem 0,003 mg unbestrahltes Hefe-ergosterin, in derselben Weise verfüttert, in unseren früheren Versuchen schon nach einigen Monaten Herzveränderungen verursacht hat.

Wir gehen jetzt zu der Beschreibung der Organveränderungen, speziell der Herzveränderungen, die bei denjenigen Tieren zu finden waren, über welche wir in Acta pædiatrica Vol. X, Fasc. 3, 1931 berichtet haben. Aus diesem Bericht entnehmen wir hier, dass Mäuse, welche noch 200 Tage nach Anfang im Allgemeinen täglicher Quarzlampenbestrahlungen lebten, regelmässig maligne Tumoren an Schwanz und Ohren darboten. Die Tumoren zeigten dasselbe histologische Bild, wie diejenigen Tumoren, welche bei Mäusen nach Pinselungen mit Steinkolteer entstehen. Es handelte sich in diesen, an der genannten Stelle publizierten Versuchen um drei Serien weisser Mäuse. Alle Tiere dieser Serien, die Serien I, II und III, bei Anfang des Versuches zirka 3 Wochen alt, hatten dieselbe Grundkost erhalten wie in den hier oben angeführten Versuchen. Die Tiere der Serien I und II waren während 2 bzw. 1 Stunde täglich (in Serie I nach gewisser Zeit jeden 3. Tag) mit Quarzlampe bei einem Lampenabstand von 70 cm bestrahlt worden. Die Tiere der Serie III wurden nicht bestrahlt und dienten



als Kontrollen. Bezüglich der Einzelheiten der Versuchsanordnungen sowie bezüglich der näheren Beschreibung der Tiere wird auf die zitierte Arbeit hingewiesen. Hier sollen vor Allem *die Veränderungen in den inneren Organen dieser Tiere besprochen werden.* Die anderen gefundenen Veränderungen und zwar besonders die Tumorbildungen bei denjenigen Tieren, die länger als 200 Tage gelebt hatten, werden hier nur summarisch erwähnt.

### Serie I

(siehe Tabelle I). Umfasste 13 Tiere. Grundkost. Quarzlampebestrahlung 2 Stunden täglich.

*Tier N:o 1.* Starb an Peritonitis 79 Tage nach Anfang des Versuches. Keine Geschwulstbildung. Herz: Keine nennenswerte Veränderung. Leber: Ohne Befund.

*Tier N:o 2.* Starb an Peritonitis nach 109 Tagen. Keine Geschwulstbildung. Herz: Ohne Befund. Leber: Ohne Befund.

*Tier N:o 3.* Starb an Peritonitis nach 110 Tagen. Keine Geschwulstbildung. Herz: Ohne bemerkenswerte Veränderung. Leber: An vielen Stellen sieht man in sektorförmigen Teilen der lobuli oder in einem ganzen lobulus oder in mehreren an einander liegenden lobuli Leberzellen, welche ein homogenes und koaguliertes Aussehen darbieten und welche mit Eosin rosafarbig werden. Die Kerne sind ganz verschwunden oder sind nur als Schatten in den Zellen zu sehen. Die intraacinosen Kapillaren sind an den so veränderten Stellen kaum hervortretend und enthalten Kernreste. Um die veränderten Gebiete dagegen sind sie sowie die venae centrales weit und stark blutgefüllt. Die Grenzen zwischen den geschädigten Partien und die unveränderten Teile der Leber sind scharf. Keine entzündliche Reaktion um die Herde. Trombosen in den Gefässen sind nicht zu sehen. Amyloid-, Fibrin- und Fettfärbung fielen negativ aus.

*Tier N:o 4.* Starb spontan nach 163 Tagen. Keine Geschwulst. Herz: Ohne bemerkenswerten Befund. Leber: Ohne Befund.

*Tier N:o 5.* Starb spontan nach 203 Tagen. Braunbohnen-grosse sarkomähnliche Geschwulst am linken Ohr. Eine solche Geschwulst auch an der Dorsalseite des Schwanzes. Herz: Die Muskelfasern ohne auffallende Veränderungen. An manchen Stellen der rechten und linken Ventrikelwand Untergang vereinzelter oder vielleicht mehrerer neben einander liegender Muskelfibrillen und

Ersatz derselben mit körnigen amorphen Massen, welche mit Hämatoxylin schwarzgefärbt und als Kalkablagerungen aufgefasst werden. Um diese Massen liegen einige breit spulenförmige Zellen mit grossen ovalen kromatinreichen Kernen, offenbar geschwollene proliferierende Bindegewebszellen. Endo- und Pericard ohne Befund. Die Gefässe des Myocards ohne Befund. Leber: Ohne Befund.

*Tier N:o 6.* Starb spontan nach 214 Tagen. Zirka hanfkorn-grosser Tumor mit sarkomähnlichem Bau in der rechten Orbitalhöhle von der conjunctiva ausgegangen. Die Dorsalfläche des Schwanzes schorrig, uneben, krustenbelegt; histologische Untersuchung zeigt hier früh verhornenden Plattenepithelkrebs. Herz: Keine bemerkenswerte Veränderung. Leber: An einigen Stellen Nekrosen vom selben Aussehen wie die oben bei Tier 3 beschriebenen; bei Tier 6 indessen nur sektorförmige Teile der lobuli umfassend.

*Tier N:o 7.* Starb spontan nach 245 Tagen. Haselnuss-grosser Tumor am linken Ohr, der im Mikroskop sarkomähnlichen Bau darbietet. Herz: Im Myocard verkalkte Muskelfasern in ungefähr derselben Ausbreitung wie bei Tier 5. Die Veränderungen auch vom selben Aussehen, nur sind die verkalkten Gebiete vielleicht etwas grösser. Sonst keine sicheren Veränderungen der Muskelfasern. Endo- und Pericard ohne Befund. Im linken Herzohr kleinere Tromben, im Trabekelwerk eingekeilt. Leber: Ohne bemerkenswerten Befund.

*Tier N:o 8.* Starb spontan nach 237 Tagen. Beinahe wallnussgrosser Tumor von sarkomähnlichem Bau am Platze des linken Ohres. Herz: In der Hauptsache gleichartige Veränderungen wie bei Tier N:o 5. Ausserdem hie und da Untergang von Muskelzellen durch Sarcolyse. An einigen Stellen Anhäufungen von Bindegewebszellen. Leber: Ohne Befund.

*Tier N:o 9.* Starb spontan nach 239 Tagen. Am linken Ohr kaum erbsengrosser Tumor (Papillom). Der Schwanz ist in seinem ganzen Umfang knotig ulzeriert und braunrot. Histologische Untersuchung zeigt in gewissen Teilen das Aussehen eines Plattenepithelcarcinoms mit reichlicher Hornperlenbildung, in anderen Teilen dagegen sarkomähnliches Aussehen. Metastasen in regionalen Lymphdrüsen. Herz: In beiden Kammerwänden Verkalkungsherde von derselben Grösse und demselben Aussehen wie bei Tier N:o 5, nur etwas spärlicher. Ausserdem hie und da Untergang von Muskelzellen durch Sarcolyse. In der lateralen Wand der linken Kammer nahe der Basis und unter dem Endocard eine Muskelnekrose, welche im Querschnitt durch das Herz

abgerundet ist und sich durch ungefähr die Hälfte der Herzwand erstreckt; um dieselbe eine sparsame Leukozyteninfiltration und eine Anhäufung von angeschwollenen Bindegewebszellen. Endocardium und Gefässe ohne Befund. Leber: Hie und da Nekrosen von früher beschriebenem Aussehen, bald Teile von, bald ganze lobuli umfassend.

*Tier N:o 10.* In elendem Zustand nach 266 Tagen getötet. Wallnussgrosser Tumor an der linken Seite des Kopfes mit sarkomähnlichem Bau. Am Schwanz früh verhornender Plattenepithelkrebs. Herz: In beiden Kammerwänden hie und da Verkalkungsherde von derselben Grösse und demselben Aussehen wie bei Tier N:o 5. Ausserdem an recht vielen Stellen herdförmiger Untergang von Herzmuskelzellen, offenbar durch Sarcolyse. An diesen Stellen Anhäufung und Anschwellung von Bindegewebszellen. Myocardiumgefässe, Endo- und Pericard ohne Befund.

*Tier N:o 11.* In elendem Zustand 288 Tage nach Anfang des Versuches getötet. Grosser Cancroid am Schwanz mit Metastasen in den regionären Lymphknoten und in den Lungen. Herz: im wesentlichen Veränderungen von derselben Art und Ausbreitung wie bei Tier N:o 10. Leber: Ohne Befund.

*Tier N:o 12.* Nach 76 Tagen getötet. Keine Tumoren. Herz: Ohne Befund. Leber: Ohne Befund.

*Tier N:o 13.* Wurde wegen anderer Versuche aus der Serie ausgeschlossen.

### **Serie II**

(siehe Tabelle II). Umfasst 14 Tiere. Grundkost. Quarzlampenbestrahlung 2 Stunden täglich.

*Tier N:o 1.* Starb durch Unfall 73 Tage nach Anfang des Versuches. Schwanz zeigt precancrösen Zustand. Herz und Leber: Ohne Befund.

*Tier N:o 2.* Starb nach 106 Tagen an Enteritis. Keine Tumoren. Herz und Leber: Ohne Befund.

*Tier N:o 3.* Starb spontan nach 109 Tagen an Enteritis. Keine Tumoren. Herz ohne Befund.

*Tier N:o 4.* Starb spontan nach 121 Tagen. Keine Tumoren. Herz: Ohne sicheren Befund. Leber: Ohne Befund.

*Tier N:o 5.* Starb spontan nach 201 Tagen. Am rechten Ohr ein kaum erbsengrosser Tumor, histologisch von sarkomähn-

lichem Aussehen. Herz: An einzelnen Stellen im Myocardium Verkalkungsherde von früher beschriebenem Aussehen. An vielen Stellen Untergang von Muskelzellen durch Sarcolyse. Die Zellen sind geschwollen und im Protoplasma sieht man rundliche Vacuolen auftreten, wonach die Zellen aufgelöst werden. An diesen Stellen Vermehrung und Anschwellung des interstitiellen Gewebes. Leber: Sowohl die venae centrales wie die intraacinösen Kapillaren sind im Allgemeinen mehr erweitert als gewöhnlich und mehr weniger blutgefüllt. Die Leberzellenbalken sind auffallend schmal. In den Zentren der acini sieht man oft feintröpfige Verfettung der Zellen. An einigen Stellen sektorenförmige Teile der acini, in welchen die Leberzellen homogenisiert aussehen und durch Eosin rosagefärbt werden; hier werden Kerne vermisst oder sie sind pyknotisch. In und um diese Partien sieht man in den intraacinösen Kapillaren Kernreste. Entzündliche Reaktion ist dagegen nicht zu sehen.

*Tier N:o 6.* Starb spontan nach 205 Tagen. Kleine Papillome am Schwanz. Herz: Ohne sichere Veränderungen. Leber: Ohne Befund.

*Tier N:o 7.* Starb spontan nach 210 Tagen. Etwa hanfkorn-grosse Geschwulst über und hinter dem linken Auge. Kleine sarkomähnliche Tumoren an beiden Ohren. Schwanz: Cancroid mit Metastasen im Bauch- und Rückenlymphdrüsen. Herz: In der Hauptsache gleichartige Veränderungen wie bei Tier N:o 5. Leber: Ohne sichere Veränderungen.

*Tier N:o 8.* Starb spotan nach 211 Tagen. Tumoren an beiden Ohren und am basalen Teil des Schwanzes, histologisch von sarkomähnlichem Aussehen. Herz: Im Myocardium in der Hauptsache gleichartige Veränderungen wie bei Tier N:o 5. Leber: Die Zellenbalken sind im Allgemeinen schmaler als gewöhnlich und zeigen atrophische Zellen. Die intraacinösen Kapillaren sind weit und stark blutgefüllt. Leichte Anschwellung der Kupffer'schen Sternzellen. Keine Nekrosen.

*Tier N:o 9.* Getötet nach 233 Tagen. Sarkomähnliche Tumoren an beiden Ohren. Am Schwanze Plattenepithelkrebs. Herz: Das Myocardium zeigt im Wesentlichen dieselben Veränderungen wie bei Tier N:o 5. Leber: An vielen Stellen Nekrosen von dem früher beschriebenen Aussehen.

*Tier N:o 10.* Starb spontan nach 244 Tagen. Plattenepithelcarzinome an beiden Ohren und am Schwanze. Herz: Das Myocard zeigt im Wesentlichen gleichartige Veränderungen wie bei Tier N:o 5. Leber: Ungefähr dasselbe Bild wie bei Tier N:o 8.

*Tier N:o 11.* Getötet nach 243 Tagen. Erbsengrosse sarkomähnliche Tumoren am rechten Ohre und am Schwanz. Herz: Das Myocardium zeigt im Wesentlichen dieselben Veränderungen wie bei Tier N:o 5. Leber: Ungefähr dasselbe Bild wie bei Tier N:o 8; an einigen Stellen doch auch Nekrosen von dem früher beschriebenen Aussehen.

*Tier N:o 12.* Getötet nach 266 Tagen. Sarkomähnliche Tumoren und Plattenepithelcarzinome am Schwanz. Herz: Das Myocardium zeigt Veränderungen von im Wesentlichen ähnlichem Aussehen wie bei Tier N:o 5. Leber: Ohne Befund.

*Tier N:o 13.* Getötet nach 266 Tagen. Grosser Cancroid am Kopfe, von den Ohren ausgegangen. Schwanz: Sicherer Cancroid. Herz: An vielen Stellen sowohl in der rechten wie in der linken Kammerwand Verkalkungsherde von dem früher beschriebenen Aussehen. Jedoch grösser als bei irgend einem der vorigen Tiere. Der Kalk liegt in Bindegewebsnarben eingelagert. Es gibt aber auch solche Narben ohne Kalkeinlagerung. Das Myocard sonst ohne auffallende Veränderungen. Die Gefässe, Endo- und Pericard ohne Befund. Leber: Ohne Befund.

*Tier N:o 14.* Getötet nach 266 Tagen. Kleiner Plattenepithelcancer an der Dorsalseite des Schwanzes. Herz: Zeigt Veränderungen von gleichem Aussehen und mit im Wesentlichen gleicher Ausbreitung wie bei dem vorigen Tiere. Leber: Ohne Befund.

### Serie III

(siehe Tabelle III). Kontrollserie zu den beiden vorhergehenden Serien. Grundkost.

Diese Serie umfasst 12 Tiere von derselben Abstammung wie diejenigen der Serien I und II. Sie waren bei Anfang des Versuches circa 3 Wochen alt und erhielten während der ganzen Versuchszeit dieselbe Kost wie die bestrahlten Tiere und wurden auch sonst in derselben Weise gepflegt. Die 3 ersten Tiere dieser Serie III wurden zirka 8 Monate nach Anfang des Versuches getötet; die 9 übrigen wurden getötet zirka 1 Jahr nach Anfang des Versuches. Keines der Tiere zeigte bei der Sektion irgendwelche makroskopisch sichtbare Veränderung und sie waren alle im guten Ernährungszustande.

Die histologische Untersuchung dieser Tiere ergab folgendes.

*Tier N:o 1.* Nach zirka 8 Monaten getötet. Herz: Keine bemerkenswerte Veränderung.

*Tier N:o 2.* Nach 8 Monaten getötet. Herz: Keine bemerkenswerte Veränderung.

*Tier N:o 3.* Getötet nach zirka 8 Monaten. Herz: An ein paar Stellen der linken Kammerwand ein vereinzelter verkalkter Muskelfaden. An einer Stelle in der rechten Kammerwand liegen 3 solche Muskelfäden zusammen von einigen schmalen Bindegewebsstreifen umgeben. Sonst keine Veränderungen.

*Tier N:o 4.* Getötet nach zirka 1 Jahr. Herz: Zeigt keine bemerkenswerte Veränderungen. Leber: Coccidiose.

*Tier N:o 5.* Getötet nach zirka 1 Jahr. Herz: Ohne bemerkenswerte Veränderungen.

*Tier N:o 6.* Getötet nach zirka 1 Jahr. Herz: Ohne bemerkenswerte Veränderungen.

*Tier N:o 7.* Getötet nach zirka 1 Jahr. Herz: Ohne bemerkenswerte Veränderungen.

*Tier N:o 8.* Getötet nach zirka 1 Jahr. Herz: Ohne bemerkenswerte Veränderungen.

*Tier N:o 9.* Getötet nach zirka 1 Jahr. Herz: In der linken Kammerwand vereinzelte verkalkte Muskelfasern; sonst keine Veränderungen.

*Tier N:o 10.* Getötet nach zirka 1 Jahr. Herz: Ohne bemerkenswerte Veränderungen.

*Tier N:o 11.* Getötet nach zirka 1 Jahr. Herz: Hier und da sowohl in der rechten wie in der linken Kammerwand kleine Herde, oft in der Nähe der Gefäße gelegen, wo die Muskelzellen zerstört und durch ein recht zellenreiches Bindegewebe ersetzt sind. In einem Teil von diesen Herden Kalkeinlagerungen. Man sieht auch vereinzelte verkalkte Muskelfäden. Gefäße, Peri- und Endocard ohne Befund.

*Tier N:o 12.* Nach zirka 1 Jahr getötet. Herz: Im Wesentlichen gleichartige Veränderungen wie bei Tier N:o 11.

*Keines der 12 Tiere dieser Kontrollserie zeigte Leberveränderungen.*

Teils um die in den Serien I—III erhaltenen Ergebnisse in Bezug auf die Provokation von malignen Geschwulstbildungen an den haarlosen Teilen des Körpers sowie von Ver-

änderungen in inneren Organen wiederholt zu prüfen und teils um zu prüfen, ob Zufuhr von chemisch reinem (aus Bromcholesterin hergestelltem) Cholesterin vielleicht die Entstehung solcher Veränderungen beschleunigen könne, haben wir 3 weitere Experimentserien, die Serien N:o IV, V und VI, angeordnet. Serie IV umfasst 15 Mäuse (eine von diesen wurde nach kurzer Zeit für andere Zwecke aus der Serie entnommen); Serie V umfasst auch 15 Mäuse. Serie VI umfasst 10 Mäuse und bildet eine Kontrollserie zu den Serien V und VI. Sämtliche Tiere waren bei Anfang des Versuches zirka 3 Wochen alt und standen während der ganzen Versuchszeit auf der hier oben angegebene Grundkost. Die Tiere der Serie IV erhielten ausserdem eine Zugabe von 50 mg reines Cholesterin pro Tier und Tag. Die Tiere der Serien IV und V wurden täglich während einer Stunde mit Quarzlampe bei einem Brennerabstand von 70 cm bestrahlt. Die Bestrahlungen wurden nach zirka 11 Monaten ausgesetzt. Die Versuchsanordnungen waren im Übrigen dieselben wie in unseren vorhergehenden Versuchen. Eine nähere Beschreibung der bei den Tieren entstehenden Tumorbildungen wird an anderem Ort veröffentlicht werden. Hier sollen diese Tumoren nur kurz erwähnt werden, während wir uns mehr eingehend mit den *Veränderungen im Herzen und anderen inneren Organen beschäftigen werden.*

#### Serie IV

(siehe Tabelle IV). Umfasst 14 Tiere. Sie erhielten ausser der Grundkost je 50 mg chemisch reines Cholesterin pro Tag und wurden ausserdem täglich während einer Stunde bestrahlt.

*Tier N:o 1.* Starb spontan nach 214 Tagen. Am Schwanz ein paar kleinere Plattenepitelpapillome und eine ulzerierende Geschwulst, welche histologisch sarkomähnlichen Bau zeigte. Herz: Ohne bemerkenswerte Veränderungen. Lungen, Milz: Ohne bemerkenswerte Veränderungen, Nieren: Vereinzelte Kalkzylinder im Lumen der Kanäle. Leber: Ohne Befund.

*Tier N:o 2.* Starb spontan nach 214 Tagen. Am Schwanz mehrere teils ulzerierende, teils papillomatöse Tumoren. Die

letzteren sind beinahe braunbohngross und zeigen histologisch sarkomähnlichen Bau. Herz: Ohne sichere Veränderungen. Leber, Milz und Nieren: ohne bemerkenswerte histologische Veränderungen.

*Tier N:o 3.* Starb in elendem Zustande nach 241 Tagen. Am Schwanz mehrere grosse Tumoren, welche histologisch sarkomähnlichen Bau zeigen. Metastasen in den regionären Lymphdrüsen, in den Lungen und im Herz. Herz: Ausser einer kleinen Sarkommetastase in der Wand des rechten Vorhofes findet man an mehreren Stellen der linken Kammerwand kleinere Untergangsherde und verkalkte Mnskelfäden. Leber, Milz, Nieren: Ohne Befund.

*Tier N:o 4.* Starb spontan nach 246 Tagen. An beiden Ohren kleine Papillome. Die ganze Dorsalseite des Schwanzes uneben schorrig mit kleineren krustenbelegten Wunden und papillomatösen Neubildungen; ein etwas grösserer ulzerierter Tumor zeigt histologisch sarkomähnlichen Bau. Herz: Sowohl in der rechten wie in der linken Kammerwand grosse verkalkte Gebiete von Bindegewebe umgeben. Leber, Milz und Lungen: Ohne Veränderungen.

*Tier N:o 5.* Starb spontan nach 257 Tagen. Erbsengrosser Tumor am Platze des linken Ohres. Schwanz: Mehrere Tumoren, der grösste braunbohngross. Histologisch zeigen die Tumoren das Bild des stark verhornenden Plattenepithelkrebses. Herz: zahlreiche, aber ziemlich kleine verkalkte Herde und Bindegewebsnarben. Leber: Vereinzelte kleine Nekrosen von früher beschriebenem Aussehen. Lungen, Milz, Nieren: Ohne Veränderungen.

*Tier N:o 6.* Nach 284 Tagen getötet. Am Schwanz braunbohngrosser Tumor, welcher histologisch das Bild eines verhornenden Plattenepithelcancers zeigt. Metastasen dieses Tumors in den regionären Lymphdrüsen und in den Lungen. Herz: Im Myocardium Veränderungen von derselben Art und Ausbreitung wie beim vorigen Tier. Leber: Zerstreute kleine Nekrosen von früher beschriebenem Aussehen. Nieren: Recht zahlreiche Kalkzylinder in der Rinde. Milz: Ohne besonderen Befund.

*Tier N:o 7.* Starb spontan nach 286 Tagen. Am Schwanz hanfkorngrösse verhornende Plattenepithelcarcinome. Herz: Im Myocardium vereinzelte kleine verkalkte Herde und Bindegewebsnarben. Leber: Sehr grosse und zahlreiche Nekrosen von früher beschriebenem Aussehen. Lungen, Milz, Nieren: Ohne bemerkenswerte Veränderungen.

*Tier N:o 8.* Starb spontan nach 293 Tagen. Hanfkorngrösser Tumor am linken Ohr von sarkomähnlichem Bau. Am



Schwanz mehrere bis haselnussgrosse verhornende Plattenepithelcarcinome mit Metastasen in den regionären Lymphdrüsen. Herz: In der linken Kammerwand recht zahlreiche frische Blutungen und Untergangsherde. Zerstreute Bindegewebsnarben und vereinzelte verkalkte Muskelfäden. Leber: Ohne Befund. Lungen, Milz, Nieren: Ohne Befund.

*Tier No 9.* Starb spontan nach 309 Tagen. An der Dorsalseite des Schwanzes eine Reihe bis zu erbsengrosse ulzerierende Plattenepithelcarcinome. Metastasen in den regionären Lymphdrüsen. Herz: Vereinzelte ziemlich grosse verkalkte Herde in der linken Kammerwand, ausserdem kleinere Bindegewebsnarben. Leber, Lungen, Milz und Nieren: Ohne bemerkenswerten Befund.

*Tier No 10.* Starb spontan nach 326 Tagen. Kleiner Plattenepithelkrebs am linken Ohr. Am Schwanz grosser ulzerierender Tumor, welcher histologisch das Bild des verhornenden Plattenepithelcancers zeigt; Metastasen in den regionären Lymphdrüsen und in der Milz. Herz: Zahlreiche, doch nicht besonders grosse Bindegewebsnarben und verkalkte Gebiete sowohl in der rechten wie in der linken Kammerwand. Leber: Die acinöse Zeichnung undeutlich. Leberzellen gross und geschwollen mit trübem Protoplasma, welches mit Eosin sich nur schwach färbt. Die intraacinösen Kapillaren weit und zahlreiche Leukozyten enthaltend. Die Kupffer'schen Sternzellen sind deutlich geschwollen. Nekrosen von früher beschriebenem Aussehen sind nicht zu sehen. Lungen und Nieren: Ohne Veränderungen.

*Tier No 11.* Nach 326 Tagen getötet. Beinahe wallnussgrosser Tumor an der Schwanzwurzel. Histologisch: Verhornender Plattenepithelkrebs. Metastasen in den regionären Lymphdrüsen und in den Lungen. Herz: Im Myocardium zerstreute, nicht besonders grosse Untergangsherde und verkalkte Gebiete. Vereinzelte kleine frische Blutungen. Leber und Milz ohne bemerkenswerte Veränderungen. Nieren: Im Mark vereinzelte Kalkzylinder.

*Tier No 12.* Starb spontan nach 346 Tagen. Am Schwanz mehrere bis hanfkorngrosse Papillome. Am linken Ohr kleiner Plattenepithelkrebs. Herz: Im Myocardium hie und da kleine Untergangsherde und zerstreute kleine verkalkte Gebiete. Leber: Sehr grosse Nekrosen von früher beschriebenem Aussehen. Lungen, Milz und Nieren: Ohne besonderen Befund.

*Tier No 13.* Nach 366 Tagen getötet. Grosser verhornender Plattenepithelkrebs an der Schwanzwurzel mit Metastasen in der Milz. Herz: Zahlreiche, nicht besonders grosse Verkalkungsherde

und Bindegewebsnarben sowohl in der rechten wie in der linken Kammerwand. Leber: Grosse und zahlreiche Nekrosen von früher beschriebenen Aussehen. Bedeutende Atrophie der übrigen Leberparenchymzellen. Kapillaren weit, mit geschwellenem Endothel. Lungen und Nieren: Ohne bemerkenswerte Veränderungen.

*Tier N:o 14.* Nach 366 Tagen getötet. An der Schwanzwurzel spanischnussgrosser Tumor von Carcinomtypus mit Metastasen in den Lungen. Herz: Sehr grosse und zahlreiche verkalkte Herde im Myocardium, besonders in der rechten Kammerwand. Leber: Im wesentlichen dasselbe Bild wie bei Tier N:o 10. Milz und Nieren: Ohne besonderen Befund.

### Serie V

(siehe Tabelle V). Umfasst 15 Tiere. Grundkost ohne Zugabe. Ultraviolettebestrahlung 1 Stunde täglich.

*Tier N:o 1.* Starb spontan nach 184 Tagen. Am Schwanz ein paar ulzerierende Tumoren, welche histologisch sarkomähnlichen Bau zeigen. Herz und Leber: Keine bemerkenswerten Veränderungen. Lungen, Milz: Auch ohne bemerkenswerte Veränderungen.

*Tier N:o 2.* Starb spontan nach 184 Tagen. Die Haut an der Dorsalseite des Schwanzes uneben, kleinhöckerig, mit mehreren kleineren Ulzerationen; histologisch Plattenepithelkrebs in frühem Stadium. Herz: Keine sicheren Veränderungen. Leber: Ohne Veränderungen. Lungen, Nieren, Milz: Ohne Veränderungen.

*Tier N:o 3.* Starb spontan nach 190 Tagen. Am linken Ohr erbsengrosser Tumor mit sarkomähnlichem Bau. Herz: Sehr zahlreiche und grosse verkalkte Gebiete sowohl in der rechten wie in der linken Kammerwand. In der rechten Kammerwand ist praktisch genommen die ganze Muskulatur durch stark kalkinkrustiertes Gewebe ersetzt. Keine Kalkeinlagerungen in den Gefässwänden. Endo- und Pericard ohne Befund. Leber: Zahlreiche Gebiete, in welchen die Leberzellen homogenisiert und ohne färbare Kerne sind und in Eosinschnitten rosafarbenes Protoplasma zeigen. Diese Gebiete umfassen entweder ganze lobuli oder sektorenförmige Teile derselben. In diesen Gebieten treten die Kapillaren nicht deutlich hervor und scheinen sie mit Kernresten und roten Blutkörperchen gefüllt. Lungen, Nieren und Milz: Ohne bemerkenswerte Veränderungen.

*Tier N:o 4.* Starb spontan nach 227 Tagen. An der Dorsalseite des Schwanzes mehrere verhornende Plattenepithelkrebs.

Herz: Überall zahlreiche verkalkende Gebiete und Bindegewebsnarben. Ausserdem Untergang von Muskelzellen durch vacuoläre Degeneration und starke Sarcolyse. Das linke Herzhorn von Tromben erfüllt. Leber: Vereinzelt nekrotische Gebiete von gleichem Aussehen wie beim vorigen Tier. Milz, Nieren, Lungen: Ohne besonderen Befund.

*Tier N:o 5.* Starb spontan nach 227 Tagen. Am Schwanz früh verhornender Plattenepithelkrebs. Am linken Ohr zirka erbsengrosser Tumor von sarkomähnlichem Bau. Herz: An vereinzelt Stellen der linken Kammerwand verkalkte Muskelfäden und kleinere Bindegewebsnarben. Leber, Lungen und Milz: Ohne auffallende Veränderungen. In der Rinde der Nieren spärliche Kalkablagerung.

*Tier N:o 6.* Getötet nach 245 Tagen. Erbsengrosser Tumor am linken Ohr. Grosser verhornender Plattenepithelkrebs am Schwanz mit Metastasen in den regionären Lymphdrüsen. Herz: Zeigt dieselben und gleich ausgedehnte Veränderungen wie bei Tier N:o 5. Leber: Beginnende kleine Nekrosen von früher beschriebenem Aussehen. Lungen, Milz und Nieren: Ohne bemerkenswerte Veränderungen.

*Tier N:o 7.* Starb spontan nach 246 Tagen. Am Schwanz papillomatöser Plattenepithelkrebs. Herz: In der linken Kammerwand recht zahlreiche kleinere Untergangsherde mit Sarcolyse und beginnender Kalkausfällung. In der rechten Kammerwand mehr ausgesprochene solche Veränderungen. Leber, Lungen, Milz und Nieren: Ohne bemerkenswerte Veränderungen.

*Tier N:o 8.* Starb spontan nach 259 Tagen. Gut hanfkorngrosser Tumor in der linken orbita; histologisch von sarkomähnlichem Bau. Am Schwanz Plattenepithelpapillom und früh verhornender Plattenepithelkrebs. Herz: In beiden Kammerwänden sehr zahlreiche und grosse verkalkte Herde. Leber: Grosse und zahlreiche Nekrosen von früher beschriebenem Aussehen. Lungen, Milz und Nieren: Ohne bemerkenswerten Befund.

*Tier N:o 9.* Starb spontan nach 267 Tagen. Am rechten Ohr hanfkorngrosser Tumor; histologisch von sarkomähnlichem Bau. Am Schwanz verhornender Plattenepithelkrebs mit Metastasen in den regionären Lymphdrüsen und in der Lunge. Herz: Kleine verkalkte Herde in der linken Kammerwand; grössere und mehr zahlreiche ähnliche Herde in der rechten Kammerwand. Leber: Zerstreute kleine Nekrosen von früher beschriebenem Aussehen. Milz: Ohne besonderen Befund. Nieren: Zeigen reichliche Kalkablagerungen in der Rinde und im Mark.

*Tier N:o 10.* Nach 269 Tagen getötet. An der Dorsalseite des Schwanzes mehrere Papillome sowie Tumoren von Sarkomtypus. Herz: Sowohl in der rechten wie in der linken Kammerwand recht grosse verkalkte Herde. An vielen Stellen, besonders in der linken Kammerwand, sieht man Abscesse, von denen ein Teil sehr gross ist. Leber: Zerstreute kleine Nekrosen von früher beschriebenem Aussehen. Lungen: An mehreren Stellen herdförmige eitrig-pneumonische Pneumonien. Nieren: Sehr reichliche Kalkausfällung in der Rinde; hie und da in der Rinde recht grosse Abscesse.

*Tier N:o 11.* Starb spontan nach 277 Tagen. Am Platz des linken Ohres findet man einen braunbohnergrossen Tumor von sarkomähnlichem Bau. Am Schwanz mehrere kleinere Tumoren von sarkomähnlichem Bau mit Metastasen in den regionären Lymphdrüsen. Herz: in beiden Kammerwänden sehr zahlreiche und grosse verkalkte Herde. Leber: Recht zahlreiche Nekrosen von früher beschriebenem Aussehen. Milz, Nieren, Lungen: Ohne Veränderungen.

*Tier N:o 12.* Starb spontan nach 278 Tagen. Am Schwanz zirka braunbohnergrosser Tumor von sarkomähnlichem Bau mit Metastasen in den regionären Lymphdrüsen. Herz: Zahlreiche verkalkte Herde in der linken Kammerwand, vereinzelte solche Herde auch in der rechten Kammerwand. Leber: Recht zahlreiche kleine Nekrosen von früher beschriebenem Aussehen. Nieren: Sehr reichliche Kalkausfällung in der Rinde. Milz und Lungen: Ohne besonderen Befund.

*Tier N:o 13.* Starb spontan nach 284 Tagen. Erbsengrosser Tumor am Schwanz mit Metastasen in den regionären Lymphdrüsen. Herz: Sehr zahlreiche, aber kleine verkalkte Herde sowohl in der rechten wie in der linken Kammerwand. Leber, Milz und Lungen: Ohne bemerkenswerte Veränderungen. Nieren: Reichliche Kalkausfällung in der Rinde.

*Tier N:o 14.* Starb spontan nach 310 Tagen. Beinahe erbsengrosser Tumor in der rechten orbita von sarkomähnlichem Bau. Am Schwanz ulzerierender Tumor: Verhornender Plattenepithelkrebs. Herz: Zahlreiche grosse frische, zum Teil kalkinkrustierte Untergangsherde. Ausserdem überall in der Herzwand zahlreiche kleine Abscesse. Leber: Zahlreiche sehr grosse Nekrosen von früher beschriebenem Aussehen. Milz und Lungen: Ohne Befund. Nieren: Zahlreiche grosse Kalkschollen sowohl in der Rinde wie im Mark. Einige kleine septische Infarkte in der Rinde.

*Tier No 15.* Nach 366 Tagen getötet. Braunbohnergrosser sarkomähnlicher Tumor am linken Ohr. Gut erbsengrosser verhornender Plattenepithelkrebs an der Schwanzwurzel. Metastasen in den Lungen. Herz: Sowohl in der rechten wie in der linken Kammerwand vereinzelte verkalkte Gebiete und Bindegewebsnarben. Leber und Milz: Ohne besonderen Befund. Nieren: Recht reichliche Kalkablagerungen im Mark.

#### Serie VI

Kontrollserie (siehe Tabelle VI). Umfasst 10 Tiere, welche die Grundkost ohne Zugabe hatten und welche nicht bestrahlt wurden. Von diesen 10 Tieren wurden getötet

3 Tiere 8 Monate nach Anfang des Versuches

7 » 13 » » » » » » » »

Die 3 nach 8 Monaten getöteten Tiere zeigten keine Herzveränderungen. Von den 7 anderen Tieren zeigten 4 kleine Veränderungen in der *Herzmuskulatur* mit kleinen verkalkten Herden. Die *Leber* zeigte bei allen 10 Tieren negativen Befund. Kein einziges der 10 Tiere zeigte Tumoren.

In *Acta Pædiatrica*, Vol. X, Fasc. 3, 1931, haben wir, wie eingangs erwähnt wurde, schon mehr eingehend die Geschwulstbildungen beschrieben, welche bei den Tieren der Serien I und II beobachtet wurden. Eine eingehende Beschreibung der Geschwülste bei den Tieren der Serien IV und V wird binnen kurzem anderswo veröffentlicht werden. Einige zusammenfassende Worte über diese Geschwülste sind doch hier am Platze.

Wie aus den Tabellen I und II hervorgeht, wurden in den bestrahlten Serien I und II Geschwulstbildungen beobachtet bei *allen* Tieren one Ausnahme, welche mehr als 200 Tage nach Anfang der Bestrahlung gelebt hatten, nämlich bei 17 Stück, und bei 3 von diesen 17 kamen Metastasen vor. Bei *sämtlichen* den 29 Tieren, welche den bestrahlten Serien IV und V gehören und welche 184—366 Tage nach Anfang der Bestrahlung lebten (siehe Tabelle IV und V), ent-

standen auch Geschwülste und zwar in 14 Fällen (von welchen 8 der Serie IV und 6 der Serie V gehörten) von Metastasen in den regionären Lympfdrüsen, Lungen oder Milz begleitet (Milzmetastasen bei Tier N:o 10 und 13 der Serie IV). Die Tumoren entstanden an den relativ sparsam haarbekleideten Teilen der Haut, nämlich an den Ohren oder am Schwanz (an der vom Lichte getroffenen Dorsalseite des Schwanzes). Bei den meisten Tieren entstanden Geschwülste sowohl am Ohr wie am Schwanz und gewöhnlich waren die Geschwülste multipel. Bei 3 Tieren (Tier N:o 6 der Serie I und Tiere N:o 8 und 13 der Serie V) bildeten sich Tumoren in der Orbita, wahrscheinlich von der conjunctiva ausgegangen. *Sämtliche Tiere der Kontrollserien*, das heisst der Serien III und VI, 22 Tiere umfassend, liessen bei der Sektion Geschwülste vermissen.

Hier soll doch bemerkt werden, dass wir (gleich anderen Autoren) zuweilen bei Mäusen spontan auftretende Tumoren gesehen haben, bisher doch grade bei keinem der unseren Kontrollserien gehörenden Tiere. Diese Spontantumoren waren immer von den Mammadrüsen ausgegangen und zeigten immer adenocarcinomen Typus. Dies zeigt, dass unser Mäusestamm eine gewisse Neigung zur Geschwulstbildung hat, was doch erfahrungsgemäss ohne Bedeutung ist für das Ergebnis bei den experimentellen Versuchen (beispielsweise durch Teerpinselung) Tumoren in der Haut zu erzeugen.

In Bezug auf den histologischen Bau konnten die Geschwülste in 2 Hauptgruppen eingeteilt werden. Die erste dieser Gruppen kann als ein typischer, in den meisten Fällen stark verhornender Plattenepithelkrebs bezeichnet werden. In der anderen Gruppe zeigten die Tumoren ein sarkomähnliches Bild und waren aus polymorphen, am öftesten spulenförmigen Zellen aufgebaut, welche dicht an einander lagen ohne wahrnehmbare Zwischensubstanz. Übergangsformen zwischen den beiden Haupttypen, wo gewisse Teile der Geschwulst einen sarkomähnlichen Bau hatten, während andere Teile derselben das Aussehen eines verhornenden Plattenepithelkrebses darboten, wurden indessen auch beobachtet. Bei den meisten Tieren fanden sich Tumoren beider Arten. Die Tendenz Metastasen

zu bilden schien ungefähr gleich bei den beiden Tumorarten. Als Vorstadien zu den ausgeprägten malignen Geschwulstbildungen wurden atypische Epitelproliferationen und von der Epidermis ausgegangene Papillombildungen beobachtet und zwar auch bei Tieren, welche an anderen Teilen voll ausgeprägte maligne Tumoren zeigten.

Die Entwicklung und der histologische Bau der Geschwülste stimmt im Wesentlichen mit dem überein, was man früher betreffs derjenigen Geschwülste beobachtet hat, welche bei weissen Mäusen nach Pinselung mit Steinkolteer entstehen. (Siehe z. B. TWORT & TWORT, Lancet 1930, Vol. I.). Cholesterinverfütterung verändert in keiner Weise die Erscheinungen.

Betreffs der Herzveränderungen ist die Aufmerksamkeit zuerst auf die Herzscheidigungen bei den bestrahlten Tieren zu lenken (vergleiche die Tabellen I, II, IV, V). Myocardläsionen wurden gefunden bei 6 von den 13 Tieren der Serie I, bei 9 von den 14 Tieren der Serie II, bei 12 von den 14 Tieren der Serie IV und bei 13 von den 15 Tieren der Serie V. In keinem Falle wurden Veränderungen beobachtet, falls das Tier spontan starb oder getötet wurde, bevor die Bestrahlung wenigstens zirka 200 Tage gedauert hatte. Im allgemeinen waren die Läsionen stärker bei den älteren Tieren und in den Serien IV und V waren sie mehr ausgeprägt als in den Serien I und II. Ein deutlicher Unterschied in der Art und Ausbreitung der Herzläsionen bei den Tieren der Serie IV, die zur Grundkost täglich je 50 mg chemisch reines Cholesterin erhalten hatten, und den parallel bestrahlten Tieren der Serie V, welche Grundkost ohne Zugabe erhielten, wurde nicht gefunden.

Von den gesammten bestrahlten Tieren zeigten 40, gleich 71 %, mehr weniger ausgesprochene Myocardschädigungen. Diese Schädigungen waren bei sämtlichen Tieren von gleicher Art und waren denjenigen Läsionen ähnlich, die wir selbst und andere Autoren bei Verfütterung von verschiedenen antirachitisch wirksamen Mitteln (Lebertran, Vigantol, Eigelb etc.) haben entstehen sehen. Wir fanden also herdförmig auftretende regressive Veränderungen in den Muskelzellen. Gewöhnlich findet man, dass die Muskelzellen anschwellen und ihre



Querstreifung verlieren. Rundliche Vacuolen treten in ihnen auf, wonach sie durch Sarcolyse zerstört werden. Eine »Pigmentdegeneration« haben wir nicht gefunden und in den Fällen, wo wir danach gesucht haben, auch keine Fettdegeneration der Zellen. Bei sämtlichen Tieren, wo Herzläsionen gefunden wurden, fand sich ausserdem Kalkeinlagerung und zwar in vereinzelten oder in mehreren nebeneinander liegenden Muskelfäden, welche wahrscheinlich nekrobiotisch verändert waren. Diese Kalkherde waren bei mehreren Tieren sehr gross (zum Beispiel bei Tier N:o 3 der Serie V, wo grosse Teile der rechten Kammerwand verkalkt waren). Um diese Kalkherde herum, sowie dort, wo die Muskelzellen durch Sarcolyse zerstört waren, sah man Vermehrung des interstitiellen Gewebes, so dass wirkliche Bindegewebsnarben entstanden. Bei einem Tiere (Tier N:o 7 der Serie I) fanden sich Thromben in den Herzohren. Ausser den genannten Veränderungen fand man bei Tier N:o 9 der Serie I eine grössere nekrotische Partie in der linken Kammerwand und bei den Tieren N:o 10 und 14 der Serie V multiple Abscesse, diese letzteren wohl sicher Teilerscheinung einer allgemeinen Septicopyämie.

Die Ursache der soeben beschriebenen Herzläsionen zu erklären, ist ein schwieriges Problem. Bei der Diskussion über diese Frage ist zuerst darauf hinzuweisen, dass wir bei insgesamt 8 von den 22 Kontrolltieren (die Tiere der Serien III und VI), d. h. also bei 36 % der nicht bestrahlten Kontrolltiere, Veränderungen gefunden haben in Form von Verkalkungen einzelner Muskelfäden und in Form von Bindegewebsnarben, welche Veränderungen nicht hinsichtlich der Art, wohl aber hinsichtlich der Intensität sich von denjenigen bei den bestrahlten Tieren unterschieden, indem sie wesentlich schwächer ausgeprägt waren als bei den bestrahlten Tieren. Es kam indessen für uns als eine Überraschung, überhaupt solche Veränderungen bei den Kontrolltieren zu finden, da wir früher eine recht grosse Anzahl unbehandelter, von Normal-kost lebender Kontrolltiere untersucht hatten, ohne bei ihnen Myocardschädigungen zu finden. Diese letzteren Tiere waren indessen bei der Section im allgemeinen jünger, höchstens 8—9



Monate alt, während die Tiere der Serien III und VI (unserer hier beschriebenen Kontrollserien) bis zu mehr als 1 Jahr alt blieben. Ob das Alter der Tiere von Bedeutung für die Entstehung der genannten Veränderungen gewesen sein mag, darüber wollen wir uns nicht äussern. In der Literatur haben wir indessen keine Angaben gefunden, dass solche Veränderungen bei weissen Mäusen als »spontane Krankheit« auftreten. In JOFFES neulich erschienenem Handbuch »Anatomie und Pathologie der Spontanerkrankungen der kleinen Laboratorientiere« finden sich allenfalls keine Angaben hierüber. Als Hauptergebnis ist also zu verzeichnen, dass unter den bestrahlten Tieren die Myocardveränderungen viel gewöhnlicher und auch bedeutend stärker ausgesprochen waren als unter den Kontrolltieren.

Bei der Anordnung der oben beschriebenen Versuche gingen wir von der Annahme aus, dass es durch Ultraviolettbestrahlung vielleicht gelingen würde, bei den bestrahlten Tieren ähnliche schädliche Substanzen zu erzeugen, wie diejenigen, welche in chemischen antirachitischen Heilmitteln enthalten sind, und zwar in solcher Menge, dass im Myocardium der bestrahlten Tiere eventuell ähnliche Veränderungen hervorgerufen werden könnten wie bei Zufuhr von diesen chemischen Mitteln (Vigantol, Lebertran, Eigelb). Das Ergebnis unserer Versuche zeigt, dass unsere Annahme wahrscheinlich richtig ist. Mit Rücksicht darauf, dass ähnliche Herzveränderungen — wenn auch weniger oft und im weniger ausgesprochenem Gade — auch bei den Kontrolltieren zu finden waren, muss man indessen annehmen, dass diese Veränderungen ätiologisch nicht einheitlich sind, sondern durch verschiedene schädliche Momente hervorgerufen werden können. Bei der Einwirkung auf die Haut durch die Bestrahlung sind sicher toxisch wirkende Stoffe entstanden, von welchen man annehmen kann, dass sie Myocardläsionen haben hervorrufen können. Doch darf man bei der Beurteilung dieser Schädigungen nicht die Bedeutung vergessen, welche die Infektionen der Hautgeschwüre für die Entstehung dieser Veränderungen gehabt haben mögen. Bemerkenswert ist, dass die Myocardschäden gleichzeitig mit

den malignen Tumorbildungen nach einer Bestrahlungszeit von circa 200 Tagen entstanden sind. Eine Parallelität zwischen einerseits der Grösse und Malignität dieser Tumoren und andererseits der Ausbreitung und Intensität der Myocardveränderungen konnte indessen nicht nachgewiesen werden (siehe z. B. Serie I, Tier N:o 3). Es erscheint deshalb wenig wahrscheinlich, dass diese beiden krankhaften Prozesse ursächlich direkt mit einander verbunden sind.

Bei einer relativ grossen Zahl unserer bestrahlten Tiere fanden wir bei der histologischen Untersuchung der Leber eigentümliche Nekrosen. Solche Nekrosen haben wir bei keinem Tiere der Kontrollserien zu den bestrahlten Serien noch bei irgend einem Tiere unserer anderen Serien gefunden. Diese Nekrosen müssen deshalb als Folge der Bestrahlung mit ultravioletttem Lichte entstanden sein. In keinem Falle waren die Nekrosen so ausgedehnt und zahlreich, dass man sie mit blossem Auge hätte sicher wahrnehmen können. Das mikroskopische Bild gleicht in auffallendem Masse die »reaktionslosen« Nekrosen, welche REZEK und LANDA als Spontanerkrankung ein Mal bei einer Maus beobachtet haben (Citat nach JOFFE). Noch mehr erinnern sie an die Nekrosen, welche zur Zeit unserer Untersuchung von HJÄRRE bei puerperaler Haemoglobinaemi der Rinder beobachtet wurden. HJÄRRE (Acta Pathol. et Microbiol. Scand. Suppl. VII, 1930), welcher die Pathogenese dieser Nekrosen auch experimentell studiert hat, hält vor, dass dieselben durch eine Cirkulationsstörung entstehen, welche durch Embolien in die Leberkapillaren von Aggregaten alterierter Erythrocyten und Blutkörperchenstromata verursacht wird, und er hat identische Veränderungen bei Kaninchen erhalten können durch Injektion in die Blutbahn von hämolysiertem Blut, Lycopodium etc. Da es wohl bekannt ist, dass die Bestrahlung mit ultravioletttem Licht bei Versuchstieren einen Zerfall von roten Blutkörperchen verursacht, muss es als höchst wahrscheinlich angesehen werden, dass die von uns beobachteten Lebernekrosen auch als solche Infarkte zu deuten sind, entstanden durch Embolien von zusammengebackenen Erythrocytenstromata in die Leberkapillaren. Eine Parallelität zwischen diesen Leber-

veränderungen und den Myocardschäden hinsichtlich Frequenz, Ausdehnung oder Intensität haben wir nicht nachweisen können. Es gibt zum Beispiel in den verschiedenen Serien Tiere, wo die Leber zahlreiche und grosse Nekrosen dargeboten haben, bei denen aber Herzläsionen vermisst wurden (siehe zum Beispiel Tier N:o 3, Serie I) und umgekehrt (siehe zum Beispiel Tier N:o 4 und 9 der Serie IV). Die beiden Arten von Veränderungen haben also mit grösster Wahrscheinlichkeit nicht dieselbe Pathogenese.

### **Zusammenfassung.**

Mäuse, welche während längerer Zeit mit chemisch reinem (aus Bromcholesterin freigemachtem) Cholesterin gefüttert werden, zeigen keine Herzscheidigungen. Die Herzscheidigungen, welche durch Lebertran, gewisse bestrahlte und unbestrahlte Ergosterinpräparate und Eigelb hervorgerufen werden können, beruhen also nicht auf den Gehalt dieser Substanzen an Cholesterin.

Chemisch reines, aus *Secale cornutum* hergestelltes Ergosterin, welches Mäusen während eines Jahres in einer Menge von 0,1 mg pro Tier und Tag verfüttert wird, verursacht — soweit unsere, bisher in diesem Punkte doch geringzähligen Versuche schliessen lassen — keine Herzscheidigungen bei den Tieren.

Unsere früheren Ergebnisse, wonach langdauernde Bestrahlung von Mäusen mit Quarzlampe, 1—2 Stunden täglich während circa 200 Tage, regelmässig maligne Neubildungen an den unbehaarten Teilen der Haut event. mit Metastasen hervorruft, werden durch die jetzt vorliegende Untersuchung weiter bestätigt.

Unsere Annahme, dass Ultraviolettbestrahlung bei Mäusen vielleicht dieselben Herzveränderungen hervorgerufen könne wie Lebertran, aus Hefe dargestelltem (unreinem?) Ergosterin bezw. Vigantol und Eigelb, hat sich als wahrscheinlich richtig herausgestellt. Alle Tiere, bei welchen durch Bestrahlung maligne Tumoren hervorgerufen worden waren, zeigten nämlich auch

Herzveränderungen von derselben Natur wie diejenigen, welche durch die genannten Substanzen hervorgerufen werden können. Ihrer Natur nach sind die durch diese Substanzen und die durch Ultraviolettbestrahlung hervorgerufenen Herzveränderungen degenerativ mit Atrophie und Zerfall der Herzmuskelzellen, wozu proliferative Prozesse im interstitiellen Gewebe event. mit Kalkablagerungen hinzukommen.

Ausser diesen Veränderungen im Herzen fanden sich bei der grossen Mehrzahl derjenigen Tiere, welche mit ultraviolettem Lichte bestrahlt worden waren, eigentümliche Leberveränderungen, welche als durch Embolien hervorgerufene Nekrosen zu deuten sind. Diese Embolien sind wahrscheinlich durch Konglomerate von alterierten roten Blutkörperchen bzw. deren Stromata gebildet; diese Erythrocytenzerstörung ist als eine Wirkung der Bestrahlung auf das Blut aufzufassen.

Bei Kombination von Quarzlampenbestrahlung mit Verfütterung von chemisch reinem (aus Bromcholesterin freigemachtem) Cholesterin entstehen in der Haut, im Herzen und in der Leber Veränderungen, die weder mit Hinsicht auf ihre Art noch auf ihre Intensität von denjenigen abweichen, welche bei ausschliesslicher Behandlung mit Quarzlampe erhalten werden.

Tab. I.

**Serie I.** Grundkost. Quarzlampenbestrahlung 2 Stunden täglich (bei einem Teil der Tiere nach 3 1/2 Monaten jeden 3. Tag).

C = Cancer, S = sarkomähnlicher Tumor, P = Papillom.

Tier N:o	Tot nach Tagen	T u m o r						Meta- stasen	Herz- ver- änder.	Leber- ver- änder.
		Schwanz	Hist. Bild	Ohr	Hist. Bild	Auge	Hist. Bild			
1	70	0		0		0		0	0	0
2	109	0		0		0		0	0	0
3	110	0		0		0		0	0	++
4	163	0		0		0		0	0	0
5	203	+	S	+	S	0		0	+	0
6	214	+	C	0		+	S	0	0	+
7	245	+	P	+	S	0		0	+	0
8	237	+	P	+	S	0		0	+	0
9	239	+	S+C	+	P	0		+	+	+
10	266	+	C	+	S+P	0		0	+	0
11	288	+	C	0		0		+	+	0
12	76	0		0		0		0	+	0
13	60	0		0		0		0	nicht	unters.

Tab. II.

**Serie II.** Grundkost. Quarzlampenbestrahlung 1 Stunde täglich.

C = Cancer, S = sarkomähnlicher Tumor, P = Papillom.

Tier N:o	Tot nach Tagen	T u m o r						Meta- stasen	Herz- ver- änder.	Leber- ver- änder.
		Schwanz	Hist. Bild	Ohr	Hist. Bild	Auge	Hist. Bild			
1	73	0		0		0		0	0	0
2	106	0		0		0		0	0	0
3	109	0		0		0		0	0	0
4	121	0		0		0		0	0	0
5	201	0		+	S	0		0	+	+
6	205	+	C	0		0		0	0	0
7	210	+	C	+	S	0		+	+	0
8	211	+	S	+	S	0		0	+	0
9	223	+	C	+	S	0		0	+	+
10	244	+	CS	+	C	0		0	+	0
11	243	+	S	+	S	0		0	+	+
12	266	+	CS	0		0		0	+	0
13	266	+	C	+	C	0		0	++	0
14	266	+	C	0		0		0	++	0

Tab. III.

## Serie III. Kontrolltiere.

C = Cancer, S = sarkomähnlicher Tumor, P = Papillom.

Tier N:o	Tot nach Monaten	Tumor	Herzver- änderung	Leberver- änderung
1	ca. 8	0	0	0
2	"	0	0	0
3	"	0	+	0
4	ca. 13	0	0	0
5	"	0	0	0
6	"	0	0	0
7	"	0	0	0
8	"	0	0	0
9	"	0	+	0
10	"	0	0	0
11	"	0	+	0
12	"	0	+	0

Tab. IV.

Serie IV. Grundkost + 50 mgr Cholesterin pro Tier und Tag.  
Täglich 1 Stunde Quarzlampenbestrahlung.

C = Cancer, S = sarkomähnlicher Tumor, P = Papillom.

Tier N:o	Tot nach Tagen	T u m o r						Meta- stasen	Herz- ver- änder.	Leber- ver- änder.
		Schwanz	Hist. Bild.	Ohr	Hist. Bild.	Auge	Hist. Bild.			
1	214	+	S+P	0		0		0	0	0
2	214	+	S	0		0		0	0	0
3	241	+	S	0		0		+	+	0
4	246	+	S+P	0		0		0	++	0
5	257	+	C	+	S	0		0	+	+
6	284	+	C	0		0		+	+	+
7	286	+	C	0		0		0	+	++
8	293	+	C	+	S	0		+	+	0
9	309	+	C	0		0		+	++	0
10	326	+	C	+	C	0		+	++	+
11	326	+	C	0		0		+	+	0
12	346	+	P	+	C	0		0	+	++
13	366	+	C	0		0		+	++	++
14	366	+	S	0		0		+	++	+

Tab. V.

**Serie V. Grundkost ohne Zulage. Täglich 1 Stunde  
Quarzlampenbestrahlung.**

C = Cancer, S = sarkomähnlicher Tumor, P = Papillom.

Tier N:o	Tot nach Tagen	T u m o r						Meta- stasen	Herz- ver- änder.	Leber- ver- änder.
		Schwanz	Hist. Bild.	Ohr	Hist. Bild.	Auge	Hist. Bild.			
1	184	+	S	0		0		0	0	0
2	184	+	C	0		0		0	0	0
3	190	0	+		S	0		0	++	+
4	229	+	C	0		0		0	+	+
5	227	+	C	+	S	0		0	+	0
6	245	+	C	+	S	0		0	+	+
7	246	+	C	0		0		0	+	0
8	259	+	P+C	0		+	S	0	++	+
9	267	+	C	+	S	0		+	+	+
10	269	+	P+S	0		0		0	++	+
11	277	+	S	+	S	0		+	++	+
12	278	+	S	0		0		+	++	+
13	284	+	S	0		0		+	+	0
14	310	+	C	0		+	S	0	++	++
15	366	+	C	+	S	0		+	+	0

Tab. VI.

**Serie VI. Kontrolltiere.**

C = Cancer, S = sarkomähnlicher Tumor, P = Papillom.

Tier N:o	Tot nach Monaten	Tumor	Herzver- änder.	Leberver- änder.
1	ca. 12	0	0	0
2	"	0	+	0
3	"	0	+	0
4	"	0	0	0
5	"	0	0	0
6	"	0	+	0
7	"	0	+	0
8	ca. 8	0	0	0
9	"	0	0	0
10	"	0	0	0

## TAFELERKLÄRUNG

- Abb. 1. Serie I, Tier Nr. 11. Bindegewebsnarbe in der linken Herzkammerwand. Vergrößerung ca. 90  $\times$ .
- Abb. 2. Serie III, Tier Nr. 12. Linke Herzkammerwand. Links oben ein ganz kleiner Verkalkungsherd. Vergrößerung ca. 90  $\times$ .
- Abb. 3. Serie I, Tier Nr. 9. Grosse Bindegewebsnarbe in der linken Herzkammerwand. Vergrößerung ca. 90  $\times$ .
- Abb. 4. Serie II, Tier Nr. 11. Verkalkungsherd in der linken Herzkammerwand. Vergrößerung ca. 200  $\times$ .
- Abb. 5. Serie V, Tier Nr. 3. Grosse verkalkte Herde in der linken Herzkammerwand. Vergrößerung ca. 90  $\times$ .
- Abb. 6. Serie V, Tier Nr. 10. Sektorförmige Nekrosen in Leberacini. Vergrößerung ca. 90  $\times$ .
- Abb. 7. Serie II, Tier Nr. 7. Grosse Lebernekrose. Vergrößerung ca. 100  $\times$ .
- Abb. 8. Serie V, Tier Nr. 3. Grosse Nekrosen in der Leber. Vergrößerung ca. 90  $\times$ .

Vergleich hier auch die Bilder in unseren Arbeiten »Schädigungen, besonders des Herzens, durch antirachitische Mittel« (Acta paed., Vol. VIII, Fasc. 4, 1929) und »Durch Ultraviolettbestrahlung erzeugte maligne Neubildungen bei weissen Mäusen« (Acta paed., Vol. X, Fasc. 3, 1931).

---





Abb. 1.



Abb. 2.

Herlitz, Jundell, Wahlgren.

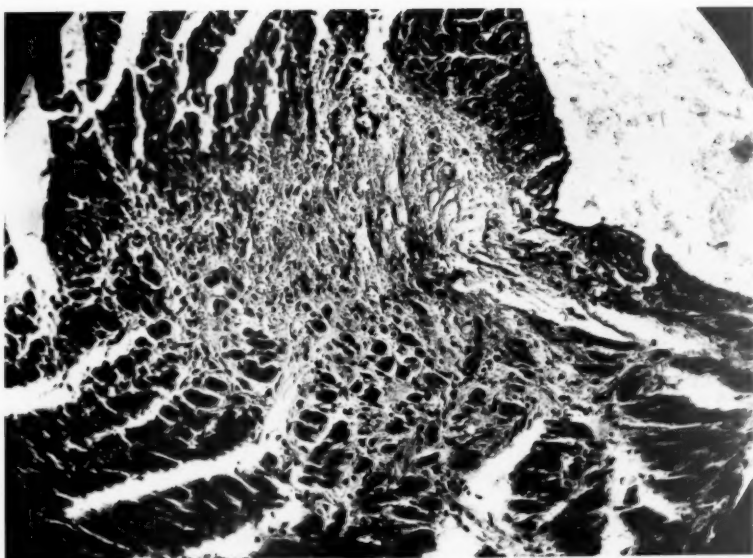


Abb. 3.

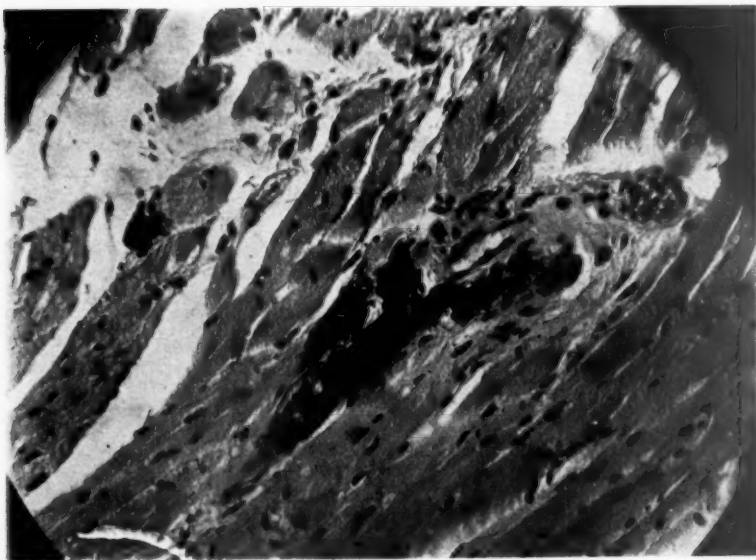


Abb. 4.

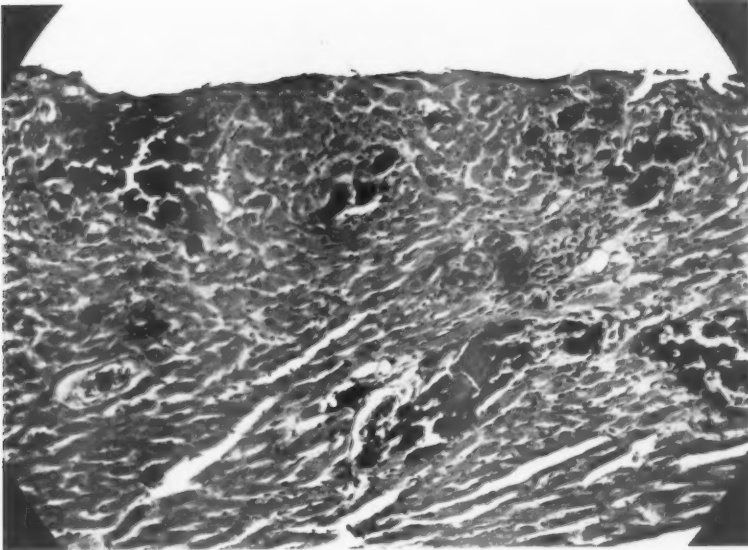


Abb. 5.

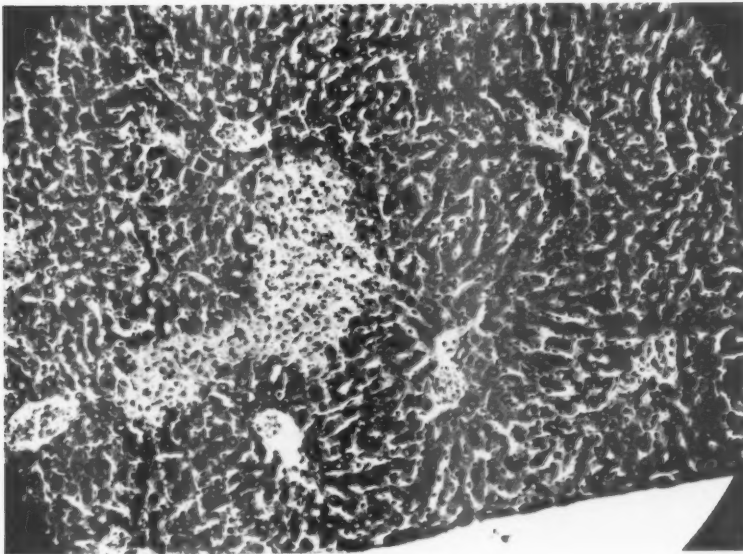


Abb. 6.

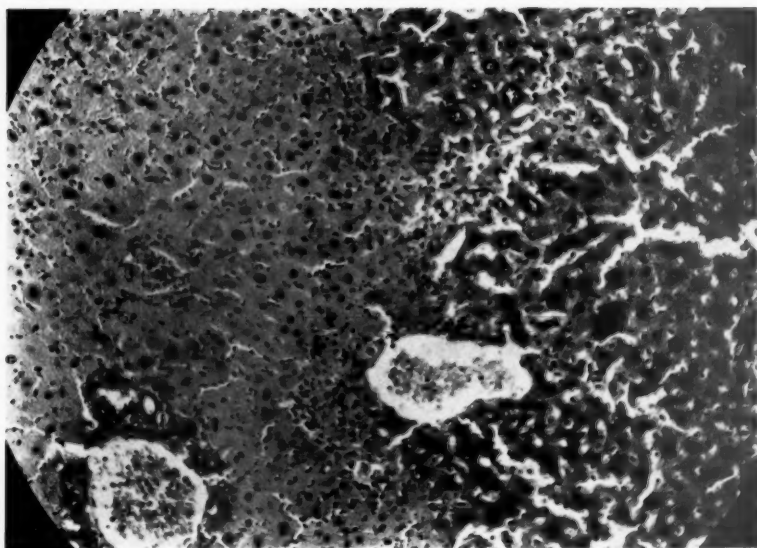


Abb. 7.

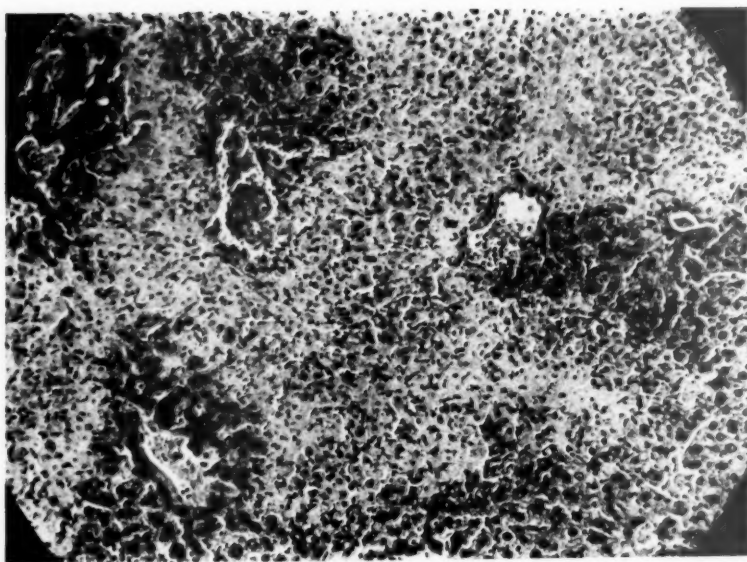


Abb. 8.

FROM THE BLEGDAMS HOSPITAL (CHIEF PHYSICIAN: PROFESSOR  
V. BIE.)

## The Dependence of the Normal Kidney Function on the Size of the Body.

By

CAI HOLTEN.

In 1921 STEWART (1) showed that the weight of the kidneys in dogs bears a constant relation to the surface area of the body. In 1923 ADDIS and his collaborators (2) found the same thing in rabbits. A more definite proportionality exists between kidney weight and body surface than between kidney weight and body weight. In very careful experiments with rats L. L. MAC KAY & E. M. MAC KAY (3) confirmed STEWART'S & ADDIS' observations and further proved that the ratio of kidney weight to body weight diminishes with age, while the ratio of kidney weight to body surface is almost constant at different ages. ADDIS and his collaborators (1923) found, further, that the power of excreting urea in rabbits, when calculated by ADDIS'S ratio (the maximum clearance of VAN SLYKE):  $\frac{U \cdot V}{B} = k$  (where U is the urea concentration of the urine, V the volume of urine in unit time and B the urea concentration of the blood), bears a constant relation to the kidney weight and therefore also to the surface area.

In man the connection between kidney function and the size of the body has not been extensively investigated. In eight normal children VAN SLYKE and his co-workers (4) found fairly constant proportionality between body surface and maximum clearance (ADDIS'S ratio). The relation is, however, of great interest theoretically as well as practically, and I have therefore taken the matter up. I have chosen to investigate the

creatinin excretion according to REHBERG (5) in preference to the urea excretion according to ADDIS. It is known that creatinin is concentrated from blood to urine to a rather greater degree than urea, and since there is much evidence to show that creatinin (in common with urea) filters through the glomeruli, it is clear that, according to the filtration-reabsorption theory, creatinin diffuses back into the blood in the tubules to a much smaller extent than urea — and probably not at all. REHBERG considers that the value  $\frac{\text{Cr U \%}}{\text{Cr P \%}} \cdot V$  —

where Cr U % is the creatinin concentration in the urine, Cr P % the simultaneous concentration in plasma, and V the volume of urine per unit of time — represents the amount of filtrate formed in unit time. It does indicate the amount of plasma freed from creatinin in unit time and it might be called the creatinin clearance in analogy with VAN SLYKE's expression, urea clearance. I shall not enter here into a discussion of the facts which support REHBERG's assumption that the creatinin clearance is equivalent to the amount of filtrate, but merely refer the reader to the papers of REHBERG (5), and HOLTEN and REHBERG (6, 7).

It is obviously of theoretical interest to investigate the amount of filtrate in individuals of different sizes, and in the present work I shall indicate certain things which I hope will make this still more clear. It is also of practical importance, because the determination of the amount of filtrate as a function test, as HOLTEN and REHBERG (6) have elaborated it, is, in my opinion, of value (see 6 and 7), and hitherto there has been no standard for comparing the kidney function in children by this test.

The material for the present investigations is derived from the Blegdams Hospital. It comprises 90 children from 9 months to 17 years of age, 51 boys and 39 girls. The children had recovered from mild infectious diseases, most of them being cases of mild diphtheria. None of them had albuminuria, either during the illness or subsequently. They were all completely afebrile for at least 24 hours before the exa-

mination and were in bed during the test. 1—2 gm. creatinin were administered according to the size of the child; a few (the biggest) were given 3 gm. The creatinin was given dissolved in 100 c.c. water at 8 a.m.; at 9 a.m. and at 10 a.m. punctually urine was passed; and from the latter sample the amount of urine and the creatinin concentration were determined. At 9 a.m. 200 c.c. water or fruit juice and water were given so as to obtain a suitable diuresis at 10 a.m. When the diuresis was less than 30 c.c. the test was rejected, as an error of a few cubic centimetres in the determination of the urine volume means a great deal in the case of a small diuresis. The urine of the very small children was obtained with a catheter. At 9.30 a.m. blood samples were taken, by venepuncture in the bigger children, and from the ear (capillary blood) in the smaller ones. The creatinin was estimated by a modification of Folin's method (6), if capillary blood was used a micro-method elaborated by Dr. EJNAR NIELSEN was employed. The determination of Cr P % from only one blood sample involves, of course, a possibility of error. The term Cr P % stands for the average creatinin concentration in the plasma for the time from which the urine sample is derived; if the blood sample is taken at a time when the plasma creatinin is steadily increasing or, as is usually the case one to two hours after the administration of creatinin, steadily falling, it can safely be assumed that the concentration found in this sample is the average for the whole period. But if the sample happens to be taken at the apex of the blood creatinin curve, the creatinin value obtained will be too high and the value of  $F^1$  too low. REHBORG's experiments show, however, that the curve usually reaches its highest point half to three-quarters of an hour after the administration. It is therefore safe to assume that the curve will probably be descending one to two hours after the administration, and the error incurred in taking the estimated creatinin concentration as the average concentration is probably trifling.

<sup>1</sup> F = amount of filtrate.



In passing on to consider the results of the present investigations, I must first mention that no decided difference between the two sexes was found. As regards the filtration at the *different ages*, it will be seen from the table, where the cases are placed in the order of age, that it increases with the age, but that there are naturally wide variations, as some children are big for their age while others are small.

Name	Age	Height, cm.	Weight, kg.	Surface Du Bois, sq.m.	Surface Benedict & Talbot sq.m.	Amount of Filtrate c.c. per minute	Amount of Filtrate per sq.cm.	Amount of Filtrate per kg.
Inger H. . . .	9/12		14,4		0,63	44	0,70	3,05
Grete S. . . .	1 <sup>2</sup> /12		9,5		0,48	33	0,69	3,46
Lilly A. . . .	2		14,5		0,64	53	0,83	3,66
Birgit N. . . .	2 <sup>2</sup> /12		12,8		0,59	51	0,78	4,00
Lizzie A. . . .	3	99	14,5	0,62		48	0,77	3,30
Jærgen O. . . .	3		14		0,62	40	0,64	2,85
Grethe Si . . .	3	97	14,6	0,60		51	0,85	3,50
Jörgen . . . .	3 <sup>1</sup> /4		14,5		0,63	70	1,11	4,82
Helge R. . . .	3 <sup>1</sup> /4		14,5		0,63	40	0,64	2,75
Birthe P. . . .	3 <sup>3</sup> /4		15,3		0,66	60	0,91	3,92
Elo S. . . . .	4		16,2		0,72	63	0,88	3,95
Thyge S. . . .	4	97	16		0,64	54	0,84	3,40
Gurli W. . . .	4		15,5		0,67	57	0,85	3,75
Jack P. . . . .	4 <sup>3</sup> /4		19,5		0,81	72	0,89	3,70
Eigil L. . . . .	5		25		0,97	68	0,70	2,70
Norma D. . . .	5	103	15	0,65		59	0,91	3,95
Verner H. . . .	5		17,5		0,75	75	1,00	4,30
Anna L. H. . .	5 <sup>1</sup> /2	119	20	0,81		58	0,72	2,90
Norma N. . . .	5 <sup>1</sup> /2		26		0,97	71	0,78	2,75
Minna O. . . .	5 <sup>1</sup> /2		26		0,97	66	0,68	2,54
Inga N. . . . .	5 <sup>1</sup> /2		25,5		0,96	68	0,70	2,66
Georg L. . . .	5 <sup>3</sup> /4		15		0,64	58	0,91	3,86



Name	Age	Height, cm.	Weight, kg.	Surface Du Bois, sq.m.	Surface Benedict & Talbot sq.m.	Amount of Filtrate c.c. per minute	Amount of Filtrate per sq.cm.	Amount of Filtrate per kg.
Helge I. . . . .	6		22		0,88	59	0,67	2,66
Leif E. H. . . . .	6		18		0,77	80	1,04	4,45
Berny S. . . . .	6		20		0,88	66	0,80	3,30
Gunnar R. . . . .	6	122	19,8	0,88		78	0,94	3,95
Birthe M. . . . .	6 <sup>1</sup> / <sub>2</sub>		18		0,74	82	1,11	4,55
Otto J. . . . .	6 <sup>3</sup> / <sub>4</sub>		20,5		0,83	77	0,98	3,76
Sonja N. . . . .	7		22		0,87	66	0,76	3,00
Knud N. . . . .	7		19,5		0,81	65	0,88	3,34
Mitzy F. . . . .	7		20,5		0,81	64	0,79	3,12
Margit L. . . . .	7 <sup>3</sup> / <sub>4</sub>	125	23	0,90		98	1,08	4,25
Frede C. . . . .	7 <sup>3</sup> / <sub>4</sub>		22		0,88	58	0,66	2,64
Jörgen C. . . . .	8	125	26	0,95		92	0,97	3,55
Aage L. . . . .	8		21		0,85	79	0,98	3,76
Grethe S. . . . .	8		24		0,92	89	0,97	3,70
Erik B. . . . .	8		29		1,09	85	0,78	2,92
Svend J. . . . .	8	127,5	23,5	0,91		68	0,75	2,90
Sonja S. . . . .	8	122	21	0,85		88	1,04	4,20
Villy M. . . . .	8		24,5		0,95	106	1,12	4,32
Kuno K. . . . .	8 <sup>1</sup> / <sub>2</sub>		21,5		0,86	61	0,71	2,85
Elsie G. M. . . . .	8 <sup>1</sup> / <sub>2</sub>	129	28,5	1,00		65	0,65	2,30
Tove L. . . . .	8 <sup>3</sup> / <sub>4</sub>	133	24,5	0,96		72	0,75	2,98
Kurt J. . . . .	9		30		1,11	70	0,63	2,34
Moritz S. . . . .	9		25,5		0,97	66	0,68	2,60
Bernhard K. . . . .	9	133	30	1,05		118	1,12	3,95
Grethe H. . . . .	9	139	25	1,00		112	1,12	4,46
Ebba J. . . . .	9	132	25	0,96		102	1,06	4,09
Birthe H. . . . .	9	132	33	1,07		97	0,91	2,94
Eiler B. . . . .	9 <sup>1</sup> / <sub>2</sub>		28		1,06	93	0,88	3,30
Elmer Z. . . . .	9 <sup>1</sup> / <sub>2</sub>		30,5		1,12	124	1,11	4,06

Name	Age	Height, cm.	Weight, kg.	Surface Du Bois, sq.m.	Surface Benedict & Talbot sq.m.	Amount of Filtrate c.c. per minute	Amount of Filtrate per sq.cm.	Amount of Filtrate per kg.
France J. . . .	9 <sup>1</sup> / <sub>2</sub>		28		1,02	95	0,93	3,40
Harry L. . . .	9 <sup>1</sup> / <sub>2</sub>		37,5		1,26	98	0,78	2,62
Kirsten W. . . .	9 <sup>1</sup> / <sub>2</sub>		30		1,07	77	0,72	2,55
Magdalene M. .	10		30		1,07	82	0,77	2,75
Inga J. . . . .	10	135	33	1,10		95	0,85	2,88
Oda C. . . . .	10	147	31,4	1,15		85	0,74	2,71
Mitzi H. . . .	10	142	31,5	1,13		101	0,89	3,20
Kai J. . . . .	10	140	28	1,06		76	0,72	2,72
David K. . . .	10 <sup>1</sup> / <sub>2</sub>	135	28	1,03		102	0,99	3,65
Else O. . . . .	10 <sup>1</sup> / <sub>2</sub>	140	27,8	1,05		76	0,73	2,75
Ruth R. . . . .	10 <sup>1</sup> / <sub>2</sub>	136	25,5	1,00		69	0,69	2,70
Erik W. . . . .	10 <sup>3</sup> / <sub>4</sub>		38,5		1,31	126	0,96	3,28
Sofus H. . . .	11		30		1,11	92	0,84	3,10
Angelo S. . . .	11		39,5		1,33	82	0,62	2,10
Knud E. . . . .	11	140	28,4	1,05		63	0,60	2,22
Jörgen N. . . .	11	133	29	1,03		90	0,87	3,10
Inger G. . . . .	11	140	28	1,05		84	0,80	3,00
Erik B. . . . .	11	153	35,5	1,26		80	0,64	2,25
Knud H. . . .	11 <sup>1</sup> / <sub>4</sub>	146	33,5	1,19		82	0,69	2,45
Svend A. G. . .	11 <sup>3</sup> / <sub>4</sub>		32		1,16	102	0,88	3,20
Henry J. . . .	11 <sup>3</sup> / <sub>4</sub>	146	37	1,24		78	0,63	2,12
Erik S. . . . .	11 <sup>3</sup> / <sub>4</sub>	148	49	1,40		102	0,73	2,08
Poul J. . . . .	12		33		1,13	85	0,72	2,56
Poul M. . . . .	12	150	34,7	1,23		75	0,61	2,16
Olaf P. . . . .	12	139,5	31	1,10		74	0,67	2,40
Tove F. . . . .	12 <sup>1</sup> / <sub>2</sub>	157	37,5	1,31		138	1,04	3,66
Kaj K. . . . .	12 <sup>3</sup> / <sub>4</sub>		33		1,13	81	0,69	2,45
Ingeborg M. . .	12 <sup>3</sup> / <sub>4</sub>		31		1,09	73	0,67	2,88
Holger J. . . .	13	152	39	1,29		112	0,87	2,86

Name	Age	Height, cm.	Weight, kg.	Surface Du Bois, sq.m.	Surface Benedict & Talbot sq.m.	Amount of Filtrate c.c. per minute	Amount of Filtrate per sq.cm.	Amount of Filtrate per kg.
Robert P. . . .	13	153	38,5	1,30		138	1,06	3,60
Grethe L. . . .	13 $\frac{1}{2}$	160,5	42	1,39		105	0,76	2,50
Hans V. J. . . .	13 $\frac{3}{4}$	149,5	43,5	1,34		93	0,69	2,14
Jens A. P. . . .	14	150	41	1,31		101	0,77	2,46
Svend H. . . .	14	152	42,5	1,33		114	0,86	2,69
Inger G. . . . .	15	156	49	1,45		141	0,98	2,87
Lars J. . . . .	16	147	37	1,25		133	1,06	3,50
Doris J. . . . .	16 $\frac{1}{2}$	160	57	1,57		162	1,03	2,85
Otto T. . . . .	16 $\frac{3}{4}$	161	50	1,50		148	0,97	2,95
Ejnar N. . . . .	17	176	66	1,80		167	0,93	2,54

Special interest attaches to the relation between the filtrate and surface area. This latter was calculated by DU BOIS's height-weight formula, or, in the earliest experiments, from the weight by BENEDICT and TALBOT's (8) modification of LIS-SAUER's formula which, according to BENEDICT and TALBOT gives sufficiently exact results. DU BOIS writes (9, p. 125) that the height-weight formula can be used with the same accuracy in children as in adults.

The relation between the quantity of filtrate and the surface area is given in Curve 1, which shows a definite rise of the quantity of filtrate with increasing surface; there are rather large variations. The mean value is 83,3 cc. per minute, the highest value being 112 cc., the lowest, 60 cc. per minute all per sq.m.

The relation between filtration and body weight is also of interest. It is shown in Curve 2. It will be seen that F. increases with the weight, but the variations are fairly large, being greater than in Curve 1. The average volume of filtrate

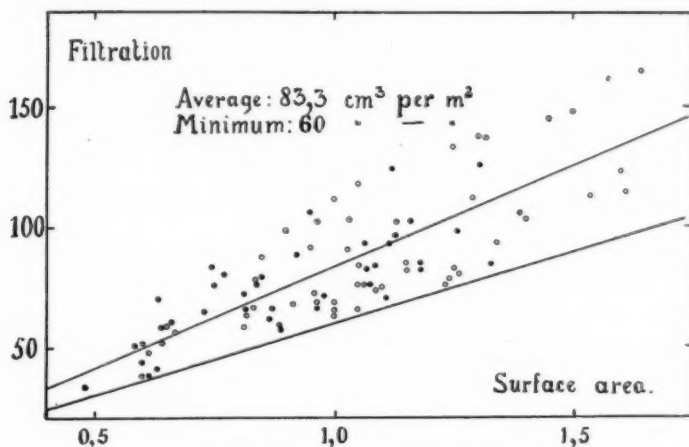


Fig. 1. Relation between Amount of Filtrate and Surface Area.

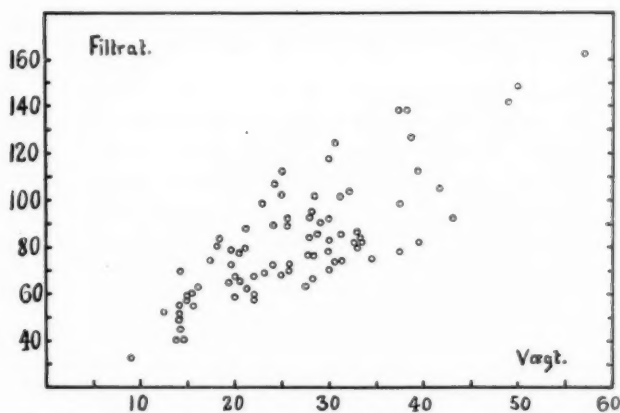


Fig. 2. Relation between Amount of Filtrate and Body Weight.

pr kg. is 3,18 cc. per minute. The maximum is 4,82, the minimum 2,08 cc. per minute. Neither the values for the filtrate, reckoned per sq.m., nor the filtrate per kg., follows the exponential law of error; in other words, it is not merely a matter of accidental differences, but of systematic deviations from the

mean. This was only to be expected in material of this nature which includes the time of life when growth takes place, which undoubtedly proceeds irregularly and differently in the various organs. And indeed a factor which causes a real variation, at any rate as regards the function per kg. can be demonstrated, viz., *age*. When the material is arranged in 3-year age-groups, the following figures are obtained:

	Amount of Filtrate per sq.m.	Amount of Filtrate per kg.
2—5 years (15) <sup>1</sup>	84 cc. (64—111) <sup>2</sup>	3,65 cc (2,70—4,82) <sup>2</sup>
5—8    »  (23)	89   »  (67—112)	3,54   »  (2,64—4,55)
8—11   »  (29)	81   »  (62—112)	2,94   »  (2,10—4,46)
11—14   »  (16)	77   »  (60—106)	2,61   »  (2,08—3,66)

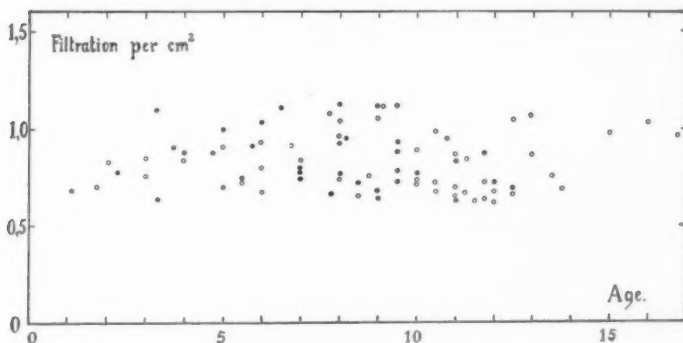


Fig. 3. Relation between Amount of Filtrate per Unit Surface and Age.

One cannot venture to attribute any definite significance to the difference found for the filtrate per unit surface, but there seems to be a downward tendency. But there is a distinct decrease in the amount of filtrate per unit weight with increasing age within the limits of the investigation. From Curves 3 and 4, in which the amount of filtrate per unit surface and per unit weight respectively are plotted against age, it will be seen that the tendency to decrease

<sup>1</sup> Number of individuals in each group.

<sup>2</sup> Lowest and highest observed values.

is not definite in Curve 3, but quite definite in Curve 4. In Curve 2 which gives the relation between filtrate and weight there is accordingly a diminished tendency to rise when the higher weights are reached, while such a tendency cannot be definitely seen in the relation between filtrate and surface area (Curve 1).

We have, accordingly, found that the amount of filtrate increases with the surface area, and also with the body weight, but that the proportionality is more definite and the variation less in the relation between filtrate and surface area than in that between filtrate and body weight. We have also found

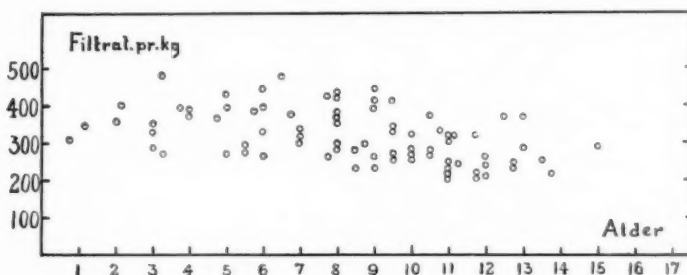


Fig. 4. Relation between Amount of Filtrate per kg. and Age.

that the amount of filtrate per kg. decreases with increasing age, while the filtrate per unit surface shows but a slight tendency in this direction.

Do these results agree with the animal experiments? In other words, can it be shown that the kidney weight in man also varies with the surface area, that the kidney weight per unit surface is almost constant, while the kidney weight per unit weight decreases with age, so that kidney function may be said to be proportional to the kidney weight? To answer these questions we must avail ourselves of previous weighings of the kidneys; such data have been collected from various sources by MÜHLMANN (10). They are plotted on a curve (Curve 5). The curve, representing the surface area calculated by Du Bois's height-weight formula from QUETELET'S normal

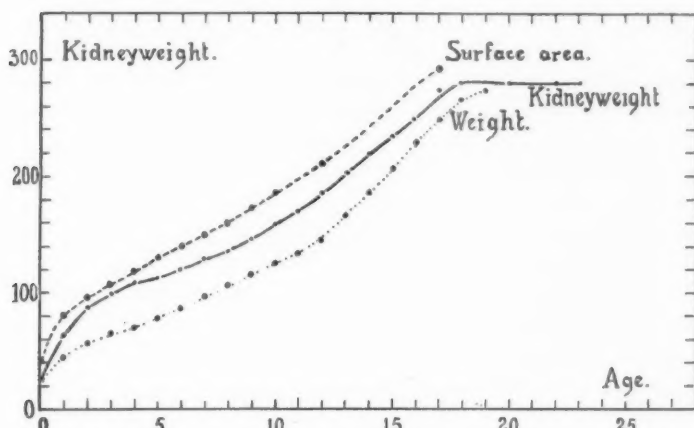


Fig. 5. Kidney Weight, Surface Area and Body Weight at different Ages (the values are taken from Mühlmann's work.)

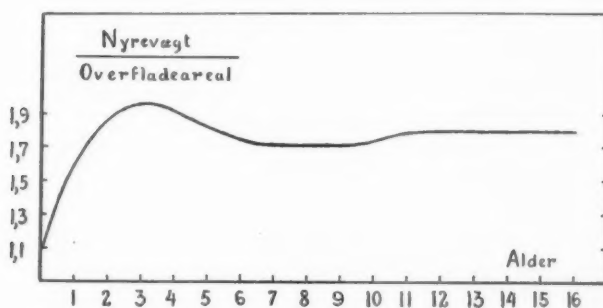


Fig. 6. Kidney Weight per Unit Surface at different Ages.

weights and heights, is also drawn in the same diagram. It will be seen that the kidney weight and surface area curves correspond well, especially from 6 to 16 years of age, while the weight curve, which is also plotted, departs somewhat from the kidney weight curve.

If the *kidney weight per unit surface at different ages* is calculated, using as a basis the mean values of MÜHLMANN'S weights for the kidneys, and the surface area determined

according to Du Bois from QUETELET's figures, we obtain the curve in Figure 6. It will be seen that the curve runs almost horizontally after the age of 5 years, and that the difference between the ages of 4 years and 13 years only amounts to 7—8 %.

The kidney function per unit surface is about the same in the corresponding age-classes, with a tendency, perhaps, to fall; thus, kidney weight per unit surface and kidney function per unit surface are influenced practically to the same degree by the age factor, that is to say, very little.

MÜHLMANN gives a series of determinations of *kidney weight in relation to body weight*. When these are plotted

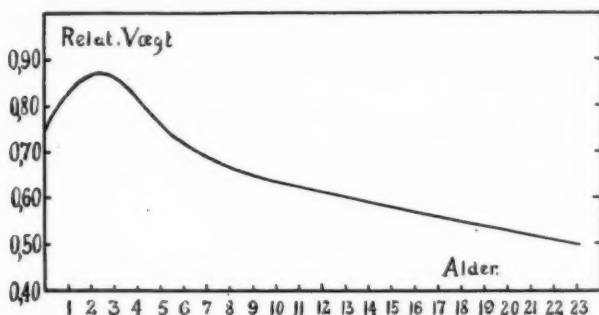


Fig. 7. Kidney Weight per Unit Weight at different Ages.

against the age, the curve in Fig. 7 is obtained. We find the same thing that MacKay and MacKay found in rats, namely, that the ratio of kidney weight to body weight falls with increasing age. It will be seen that the relative weight of the kidney at the age of 13 years is about 27 % lower than at 4 years. The decrease in the amount of filtrate per kg. is 25—30 % in the same age-groups — a closer agreement could hardly be expected.

We find, therefore, in man the same proportionality between kidney weight and surface area as was demonstrated in animals, that the kidney weight per unit surface is almost constant after 5—6 years of age, and that the kidney weight per unit weight diminishes with age. We have seen that



the kidney function in man, estimated by the power of creatinin excretion, is proportional to the surface area, that a definite decrease of the kidney function per unit surface with increasing age cannot be seen, although a downward tendency is indicated, while the kidney function per unit weight shows a fall with the age of precisely the same magnitude as that of the relative kidney weight. We are therefore entitled to assume that a proportionality between kidney weight and kidney function also exists in man.

The question, however, arises, whether the kidney weight actually determines the kidney function. This can hardly be so. Metabolism is probably the determining factor. I will here refer to certain things which seem, in my opinion, to be of interest. TALBOT's curves (11) of the metabolism per sq.m. for children of different ages shows a fall of nearly 14 % for boys and of 5 % for girls in the 2—5 year and 11—14 year age-groups; the decrease in the amount of filtrate per sq.m. is about 8 % in these age-groups.

In the above age-groups TALBOT finds a fall of 33 % for boys and 30 % for girls in the metabolism per kg. I have found a fall of nearly 30 % in the filtration per kg. — therefore of the same magnitude as the fall of the metabolism. — The shape of these curves, of the metabolism per sq.m. and per kg. at different ages, strikingly resembles the curves in Figs. 6 and 7, representing, the kidney weight, per sq.m. and per kg. respectively, at different ages. Thus, kidney function and metabolism per unit surface vary very little in these age-groups, while the kidney function per unit weight and the metabolism per unit weight fall to about same extent.

Thus there is apparently a connection between metabolism and kidney function, and there should also be a relation between metabolism and kidney weight, for I consider that, on the basis of the old measurements and my own determinations of function, I have established a proportionality between kidney weight and kidney function.

In this connection I want to mention that MACKEY and MACKEY & ADDIS (12) have shown there is a connection

between kidney weight and protein metabolism, but that it is not causal; MACKEY and COCKRILL (13) have made it probable that the standard metabolism is the deciding factor for the kidney weight, which can be increased by the administration of thyroïdin, but not by other methods by which protein metabolism is increased when the diet is free from protein (starvation, dehydration). By giving thyroïdin with an ordinary protein content of the diet MACKEY and MACKEY (14) found an increase in the kidney weight in excess of what can be attributed to the increase of the protein metabolism. Lastly, HAMMETT (cit. after 14) has shown that thyroïdectomy causes a fall in the kidney weight. MACKEY and MACKEY believe that the thyroïd gland influences the kidney weight through its effect on the standard metabolism.

According to the filtration-reabsorption theory, the creatinin clearance is regarded as an index of the amount of filtrate formed in the glomeruli, and this varies, as it has been shown, with the size of the body. But what about the *function of the tubules*? We think we have an expression for this function in the maximum specific gravity that the urine attains after a certain period of dry diet, because the function of the tubules is supposed to be the concentration of the glomerular filtrate. What is the condition of this aspect of the kidney's function in children? I have made 10 experiments in 10 children of 4—14 years of age. The experiments were conducted like an ordinary VOLHARD-STRAUSS test, but only 700 cc. water were given. It was found that the urine of the children reached the same maximum specific gravity as that of adults, quite irrespective of size and age. I will give 3 examples:

Jörgen S. 4 years old. Weight 15 kg.  
Diuresis in 4 hours after 700 cc.: 670 cc.  
Lowest specific gravity: 1001.  
Highest specific gravity: 1029.

Sven A. K. 7 years old. Weight 22 kg.  
Diuresis in 4 hours: 450 cc.

Lowest specific gravity: 1001.

Highest specific gravity: 1026.

Ellen M. 11 years old. Weight 32 kg.

Diuresis in 4 hours: 515 cc.

Lowest specific gravity: 1003.

Highest specific gravity: 1025.

In other words, as far as the concentrating power is concerned, the function of the tubules is the same as in adults. Taken in conjunction with the fact that the power of excreting creatinin varies with the size of the child, this indicates that the creatinin excretion does not take place in the same part of the kidney as the concentration does. It is difficult to avoid the conclusion that these results, in common with those obtained in acute nephritis (7), where there may be a considerably reduced creatinin clearance in association with well maintained concentration power, support the filtration-reabsorption theory.

In conclusion I will say a few words about the clinical importance of the results. They may be of use in testing the renal function in children suffering from kidney diseases. As already mentioned, HOLTEN and REHBERG have indicated a method for using the creatinin clearance determination as a renal function test (6), and have found a minimum »filtration» of 100 c.c. per minute in normal adults. These results have been confirmed by American investigators. As regards children the investigations here published afford a standard of comparison in pathological cases. A minimum amount of filtrate of 0,60 cc. per sq.m. was found in normal children. The sick child's surface area is easily calculated from the height and weight, from which the minimum value for the normal amount of filtrate in a child of the same size as the patient is readily determined. If oedema is present or if the patient is emaciated or fat, it would be advisable to calculate the surface from the height and the normal weight at the given height, as EGGERT MØLLER, McINTOSH and VAN SLYKE (4) have done. For this purpose it is convenient to use the nomogram constructed by these

authors. Repeated creatinin tests give one a good impression of the course of the morbid processes (HOLTEN, 7).

### Summary.

- (1). The fact that other investigators have found a proportionality between kidney weight and kidney function, and between kidney weight and surface area in animals is referred to.
- (2). Investigations into the kidney function (determined by estimating the amount of filtrate) in 90 normal children from 9 months to 17 years of age, are discussed.
- (3). It is shown that the amount of filtrate is roughly proportional to the surface area. The minimum is 60 cc. per sq.m. per minute. There are wider variations in the values for the filtrate compared with the body weight, the minimum being 2,08 c.c. per kg. per minute.
- (4). It is not certain that the amount of filtrate per sq.m. diminishes with age, although a downward tendency seems to be indicated; the amount filtrate per kg. shows a fall of 25—30 % from the age-group 2—5 years to the age-group 11—14 years.
- (5). On the basis of earlier investigations, it is shown, that, in man, the kidney weight is proportional to the body surface; that the kidney weight per unit surface is almost constant at different ages; and that the kidney weight per kg. diminishes 25—30 % with the age in the age-groups mentioned. It is pointed out that one can therefore also assume that the kidney function is proportional to the kidney weight in man.
- (6). Parallels between kidney function, metabolism and kidney weight at different ages are drawn, and the facts presented make it probable that kidney weight and kidney function, as was assumed by MACKEY, are determined by the standard metabolism.
- (7). Concentration tests in 10 children of 4—14 years of age are discussed. The concentrating power of children is the

same as that of adults, and is independent of the size of the child.

- (8). The clinical importance of determinations of the quantity of filtrate in children suffering from renal diseases is discussed. An amount of filtrate of under 60 cc. per minute per sq.m. must be regarded as pathological.

This work was aided by a grant of the CARL PETERSEN foundation.

### References.

1. STEWART, Am. J. Physiol. LVII, 45, 1921.
2. TAYLOR, F. B., DRURY D. R. & ADDIS, T., Am. J. Physiol. LXV, 55, 1923.
3. MACKAY L. L. & MACKAY E. M., Am. J. Physiol. LXXXIII, 179, 1928.
4. MCINTOSH, J. F., MOLLER, E. & VAN SLYKE, D. D., J. clin. investigat., 6, 467, 1928.
5. REHBERG P. BRANDT, Biochem. Journ. XX, 1926.
6. HOLTEN C. & REHBERG P. BRANDT, Bibl. f. L. B. 121, 375, 1929 and Acta med. scand. LXXIV, 479, 1931.
7. HOLTEN C. Bibl. f. Læger, B. 123, 203, 1931.
8. BENEDICT F. G. & TALBOT F. B., Carnegie Publ. No. 302, 1921.
9. DU BOIS, E. F., Basal metabolism, Ballière, Tindall & Cox, London 1927.
10. MÜHLMANN, M., Erg. d. Anat. u. Entwicklungsges. B. 27, 1, 1927.
11. cit. after 9, p. 140 f.
12. MACKAY, E. M., MACKAY L. L. & ADDIS, T., Am. J. Physiol. LXXXVI, 1928, p.p., 459, 466.
13. MACKAY, E. M. & COCKRILL, J. R., Journ. of Nutrition. Vol. 4, 25, 1931.
14. MACKAY, E. M. & MACKAY, L. L., Journ. of Nutrition. Vol. 4, 33, 1931.

AUS DEM EPIDEMIEKRANKENHAUSE ZU HELSINGFORS  
(CHEFARZT DR. M. BJÖRKSTÉN).

## **Die Senkungsreaktion bei Typhus abdominalis und Paratyphus B.**

Von

**HJ. SÖDERSTRÖM.**

Die Senkungsreaktion gibt im allgemeinen im Fieberstadium der Infektionskrankheiten höhere Werte. Dies ist auch bei Typhus abdominalis und bei Paratyphus der Fall. In der zu meiner Verfügung stehenden Literatur habe ich jedoch nur wenige Mitteilungen über Senkungsreaktionen bei Typhus abdominalis und Paratyphus gefunden. Die wichtigsten derselben sind von GERECKE, welcher beobachtet hat, dass die Reaktion in der ersten Woche bei Typhus abdominalis normal ist, d.h. 4—8 mm innerhalb einer Stunde ausmacht. In der zweiten Woche steigt der Senkungswert auf 14 mm, aber erst in der dritten Woche werden die höchsten Werte erreicht, nämlich 30 mm und darüber, m. a. W. dieselben Zahlen, die man in anderen akuten Infektionskrankheiten antrifft. Sogar wenn die Temperatur schon längst wieder normal und der betr. Kranke in Genesung begriffen ist, bleibt die Senkungsreaktion noch eine Zeitlang hoch. Die Schwere der Krankheit und dabei vorkommende Komplikationen haben keinen nennenswerten Einfluss auf den eigenartigen Kurvenverlauf der Senkungsreaktion. GERECKE will diesen Umstand auf die bekannte Tatsache zurückführen, dass die Fibrinmenge des Bluts nicht wie bei anderen Infektionskrankheiten in der ersten Krankheitszeit vermehrt ist, sondern sich bei Typhus im Gegenteil manchmal etwas geringer als gewöhnlich zeigt. Da

die Senkungsreaktion direkt von den inkonstanten Teilen des Blutserums (Globulin-Fibrinogen) abhängt, so bringt natürlich der im Beginn des Typhus auftretende relativ geringe Eiweissgehalt ein niedriges Senkungsergebnis zustande. Die Zersetzung der Eiweissstoffe beginnt, wie bekannt, bei Typhus im Gegensatz zu anderen Infektionskrankheiten erst in einem späteren Krankheitsstadium.

Die Reaktion besitzt, wie GERECKE vermutet, differentialdiagnostische Bedeutung, da sie im Anfangsstadium des Typhus niedrig, aber beispielsweise bei Tuberkulose, septischen Erkrankungen usw. hoch ist. Infolgedessen kann die Senkungsreaktion zu einer Zeit, wo die serologischen und bakteriologischen Reaktionen noch nicht die Art der Krankheit sicher zu entscheiden vermögen, die Diagnose erleichtern.

Am Epidemiiekrankenhaus zu Helsingfors sind während der Jahre 1926—28 am Blut von Patienten mit Typhus und Paratyphus Senkungsreaktionen ausgeführt worden, vor allem um die Beschaffenheit der Reaktion in den verschiedenen Krankheitsstadien zu erforschen. Die Zahl der Untersuchten ist 70. 20 derselben waren an Typhus abdominalis, 50 an Paratyphus B erkrankt. Im ganzen wurden 445 Senkungsreaktionen ausgeführt. Die Ausführung der Reaktion geschah nach WESTERGRENS Methode und mit dem von ihm eingeführten Apparat.

Die Kranken kamen meistens am 4.—7. Krankheitstage im Krankenhaus an, wobei sofort die ersten Blutproben entnommen wurden; ihr Aufenthalt im Krankenhaus dauerte durchschnittlich etwa 40—45 Tage, nur in wenigen Fällen länger. Da die Zahl der letztgenannten Fälle so gering ist, werden ihre Reaktionsresultate nicht in der vorliegenden Untersuchung berücksichtigt.

In sämtlichen Fällen fand entweder VIDALS Agglutinationsversuch statt oder wurde das Blut nach dem Gallenverfahren von KAYSER-CONRAD untersucht.

Was die Senkungsreaktion im allgemeinen bei *Typhus* anbetrifft, so kann auf Grund der jetzt ausgeführten Reaktionen gesagt werden, dass sie nach *einstündiger* Prüfung während der ersten Krankheitswoche im Vergleich mit der Reak-

tion eines Gesunden nur wenig gesteigert ist, d.h. ungefähr 10—12 mm beträgt (Fig. 1). In der zweiten Krankheitswoche ist sie sehr wenig, auf ungefähr 14 mm, gestiegen. In der dritten Woche beträgt sie bereits 19 mm. In der vierten Woche gibt die Senkungsreaktion schon verhältnismässig hohe Werte, im Durchschnitt 27 mm. Die fünfte Woche hat ungefähr dasselbe Resultat zu verzeichnen, nämlich 29 mm. In der sechsten und letzten Woche ist das Ergebnis der Senkungsreaktion ein wenig niedriger als während der zwei vorhergehenden Wochen, d.h. etwa 23 mm.

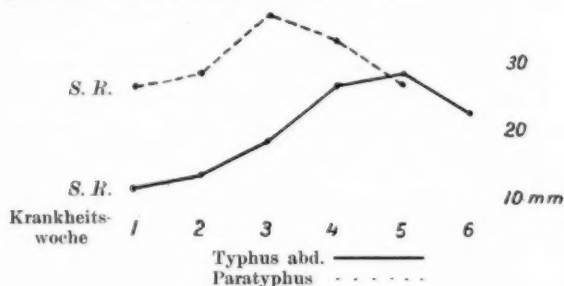


Fig. 1.

Die Senkungsreaktion bei Typhus abdominalis gibt im allgemeinen für das weibliche Geschlecht bedeutend höhere Werte als für das männliche.

Fig. 2 veranschaulicht deutlich die Temperatur, die Senkungsreaktion und das Körpergewicht bei Typhus. Wir sehen, dass in diesem Fall am 24. Krankheitstage die Temperatur wieder normal wird und die Rekonvaleszenz beginnt. Die Senkungsreaktion steigt dagegen langsam und erreicht erst in der dritten und vierten Krankheitswoche hohe Werte. Diese Werte verbleiben hoch bis zum Ende des Krankenhausaufenthalts. Auch nachdem die Temperatur bis zur Norm gefallen ist, behält die Senkungsreaktion noch lange ihr hohes Niveau.

Das Körpergewicht hinwieder sinkt während der ersten Krankheitswochen und beginnt in der fünften Woche, d.h. gleichzeitig mit dem vollständigen Schwinden des Fiebers, wieder zuzunehmen.



Bei *Typhus abdominalis* folgt also die Kurve der Senkungsreaktion nicht der Temperaturkurve, sondern verbleibt, wie schon gesagt, auch dann noch hoch, wenn die Temperatur schon wieder ganz normal geworden ist. Die Kurve der Temperatur und die der Senkungsreaktion schneiden sich also. In derselben Weise verhalten sich die Kurve der Senkungsreaktion und die Kurve des Körpergewichts zueinander. Auch sie verlaufen in entgegengesetzten Richtungen. Die Gewichtskurve sinkt in den Anfangsstadien der Krankheit, wenn die Senkungsreaktionskurve steigt. Nachdem das Fieber verschwun-

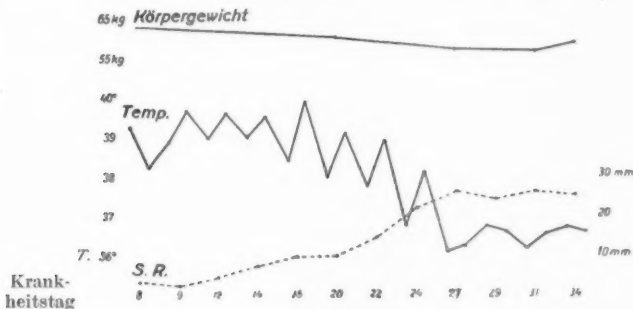


Fig. 2.

den ist und der Kranke zu genesen beginnt, nimmt das Körpergewicht langsam zu, während die Senkungsreaktion noch hohe Werte behält, obwohl Symptome einer beginnenden Abnahme schon sichtbar werden.

Bei *Paratyphus B* ist die Kurve der Senkungsreaktion bedeutend anders als bei Typhus. Man erkrankt plötzlich an Paratyphus und die Krankheit ist, wie bekannt, oft von leichter Beschaffenheit und kürzerer Dauer. Infolgedessen ist die Senkungsreaktion hier im grossen ganzen von ähnlicher Art wie bei den anderen gewöhnlichen akuten Infektionskrankheiten. Schon in der ersten Woche erreicht die Senkungsreaktion einen ziemlich hohen Wert, im Mittel 27 mm (Fig. 1). Während der zweiten Woche verändert sie sich wenig, indem sie 29 mm beträgt, aber in der dritten Woche

steigt sie bereits auf 38 mm. Der Anstieg der dritten Woche entspricht wahrscheinlich dem Anstieg der gleichen Krankheitswoche bei Typhus abdominalis, nur liegt ihr Ausgangspunkt fast doppelt so hoch wie bei Typhus. Die vierte Woche gibt schon ein etwas niedrigeres Resultat als die vorige Woche, nämlich 34 mm, und in der folgenden oder fünften Woche sinkt der Wert weiter bis 28 mm.

Die oben mitgeteilten Zahlen der Senkungsreaktion sind sowohl in betreff des Typhus abdominalis als auch für Paratyphus B mittlere Wochenwerte.

Die Senkungsreaktion gibt bei Paratyphus B höhere Zahlen für das weibliche als für das männliche Geschlecht; man findet also denselben Sachverhalt wie bei Typhus abdominalis. Aber beim Fallen der Temperatur verhält sich die Senkungsreaktion bei Paratyphus anders. Sie verbleibt zwar die ersten Tage nach der Abnahme des Fiebers auf einem hohen Niveau, aber sinkt dann beträchtlich, so dass sie schon am Ende der ersten Genesungswoche bei den Werten der ersten Krankheitswoche angekommen ist und sogar die Tendenz zeigt, noch mehr zu sinken. Die Kurve der Senkungsreaktion sinkt recht jäh, aber ist noch während des ganzen Krankenhausaufenthalts höher als bei Gesunden.

Die Figuren 3 und 4 veranschaulichen die Senkungsreaktion, die Temperatur und das Körpergewicht bei Paratyphus B. Die erste Figur bezieht sich auf einen Mann, die zweite auf eine Frau. Wie aus den Abbildungen ersichtlich, ist die Senkungsreaktion schon im Krankheitsbeginn ziemlich hoch und steigt während des ganzen Fieberstadiums bis zu einem bedeutend höheren Niveau als bei Typhus abdominalis. Die Kurve ist am höchsten bei Paratyphus wie bei Typhus abdominalis an dem Tage, an welchem der Kranke zum ersten Mal fieberfrei ist. Die Paratyphuskurve beginnt danach sofort zu fallen, und zwar erfolgt der Abstieg auffallend jäh. Bald danach fängt auch das Körpergewicht, das im Fieberstadium etwas abgenommen hatte, wieder an zuzunehmen.

Die Senkungsreaktion bei Paratyphus unterscheidet sich also, wie schon gesagt, von derjenigen bei Typhus abdomi-

nalis gerade durch ihr Verhalten zur Temperatur. Bei Paratyphus beginnt die Senkungsreaktion unmittelbar nach dem Nachlassen des Fiebers zu sinken, während sie bei Typhus abdominalis noch lange nach dem Eintritt normaler Temperatur hoch verbleibt. Das Körpergewicht zeigt in beiden

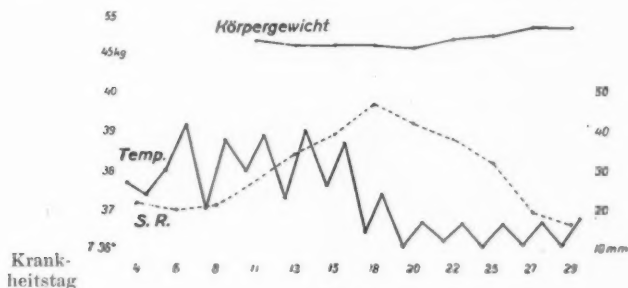


Fig. 3.

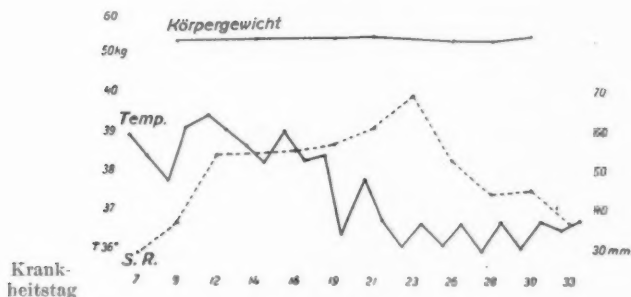


Fig. 4.

Krankheiten in den verschiedenen Stadien ungefähr das gleiche Verhalten.

Wie wir oben gesehen haben, weichen die Senkungsreaktionen bei Typhus abdominalis und Paratyphus bedeutend voneinander ab. Die Reaktion kann, wie schon GERECKE erwähnt, differentialdiagnostisch wichtig sein zu einer Zeit, wo die serologischen und bakteriologischen Untersuchungsverfahren noch nicht die Art der Krankheit sicher zu entscheiden vermögen.

Die Reaktion hilft uns zu beurteilen, ob die fragliche Krankheit Typhus abdominalis oder Paratyphus B ist. Ausserdem leistet sie uns gute Dienste, wenn es sich darum handelt, den Typhus abdominalis von Miliartuberkulose, septischen Erkrankungen usw. zu unterscheiden. Die Reaktion hat, wie schon gesagt, keinen spezifischen Charakter, doch ist der Kurvenverlauf der Senkungsreaktion namentlich bei Typhus abdominalis recht eigenartig, weshalb er in gewissen Fällen ausschlaggebend sein kann.

Die Komplikationen des *Typhus abdominalis* beeinflussen nicht nennenswert die Kurve der Senkungsreaktion. Während der Krankheit hinzukommende Bronchitiden, Albuminurien usw. hinterlassen keine merkbaren Spuren in der Senkungsreaktion des Typhus. In solchen Fällen, wo der Typhus durch Pneumonie kompliziert wird, macht sich die Wirkung dieser ernstesten Krankheit dadurch in der Kurve der Senkungsreaktion bemerkbar, dass die Senkungsreaktion nach einstündiger Prüfung ganz plötzlich einen bedeutend höheren Wert aufweist als vorher. In einem Fall — ein 29-jähriger Mann, der im Zusammenhang mit dem Typhus Pneumonie und Nephritis bekam und sehr schwer krank war — zeigte die Senkungsreaktion in der fünften Krankheitswoche die verhältnismässig hohen Werte von 60—70 mm.

Bei einem 28-jährigen, der am 11. Krankheitstage starke Darmblutungen bekam und am folgenden Tage starb, war die Senkungsreaktion sehr niedrig. Am siebenten Krankheitstage betrug sie nach einstündiger Prüfung 7 mm, und an dem Tage, an welchem die Darmblutung eintrat, wurde nur der Wert 1 mm gefunden.

Bei *Paratyphus* dagegen wirken schon leichte Komplikationen auf den Reaktionsverlauf ein. In der Kurve lassen sich schon Bronchitis, Nephritis u. a. an den höheren Reaktionsergebnissen erkennen.

**Literaturverzeichnis.**

- GERECKE: Das Verhalten der Senkungsgeschwindigkeit der Erythrocyten beim Typhus abdominalis. Klin. W. Jg. 5, 1926.
- KATZ u. LEFFKOWITZ: Die Blutkörperchensenkung. Ergebn. d. inn. Med. u. Kinderheilk. Bd. 33, 1928.
- WESTEREGREN: Die Senkungsreaktion. Ergebn. d. inn. Med. u. Kinderheilk. Bd. 26, 1924.

## Beiträge zur Neurologie des ersten Lebensjahres.

(I. Akuter zerebraler Tremor. II. Poliomyelitis acuta anterior totalis.)

Von

Dr. CORNELIA DE LANGE,

Professor der Kinderheilkunde an der Universität Amsterdam.

*Kind R.*, geboren am 1. Mai 1930, wird am 21. März 1931 wegen Bronchopneumonie in die Kinderklinik aufgenommen. Laut der Anamnese ist das Kind schon seit 14 Tagen erkältet und während der letzten fünf Tage schwer krank mit Atemnot und Rasseln auf der Brust. Krämpfe sind nicht aufgetreten. Die Untersuchung ergibt folgenden Befund: Das Kind ist blass-zyanotisch, zeigt starke Dyspnoe mit Nasenflügelatmen und stöhnt fortwährend. In der linken Seite und links hinten unten findet sich am Brustkasten eine starke Dämpfung mit Bronchialatmen. Über der rechten Lunge hört man diffuse bronchitische Geräusche. Die Herzfigur ist nach links vergrößert; die Milz ist fühlbar; die Leber ragt  $3\frac{1}{2}$  Fingerbreit unter dem Rippenbogen hervor. Der Harn enthält etwas Eiweiss. Es werden sofort 1 cem Digalen intramuskular, und 25 mg Cardiazol per os verabfolgt. An den nächsten Tagen wird Digalen in Tropfen ( $3 \times$  täglich 3) verabreicht und Cardiazol bei diesbezüglicher Anzeige.

Bis zum 30. März bleibt das Fieber hoch und das Kind sehr ernst krank; danach geht die Temperatur zurück, steigt abends nicht höher als  $38^{\circ}$ ; der Allgemeinzustand des Kindes bleibt jedoch sehr besorgniserregend. Es folgen nun ein paar fieberfreie Tage; danach tritt wieder Temperaturerhöhung ein und es entwickelt sich auch ein Infiltrat in dem Unterlappen der rechten Lunge. Am 6. April wird zuerst eine Besserung des Allgemeinzustandes festgestellt, und danach macht die Besserung gute Fort-

schritte. Seit dem 11. April ist das Kind fieberfrei; die Lungenabweichungen verschwinden rechts bald; links hinten unten bleibt noch immer etwas Infiltrat vorhanden, wenngleich der Prozess auch dort erheblich zurückgegangen ist. Am 23. April, während das Befinden des Kindes gut ist, entsteht akut ein Tremor im linken Bein und linken Arm, während hin und wieder auch der Kopf schwach zittert und eine geringe Zwangshaltung des Kopfes nach links besteht. Wie aus Abb. 1 ersichtlich, hat das Kind

gleichzeitig Neigung, den linken Arm gegen die Brust zu fixieren, um das Zittern zu vermindern. Überdies kommen schnelle Zuckungen, Myoklonien im Gebiet des linken Musculus tibialis anticus und des linken Musc. flexor hallucis longus vor. Es besteht eine leichte Hypertonie des linken Armes und linken Beines. Die Bauchdeckenreflexe sind vorhanden, links höher als rechts. Dann und wann treten Ruheperioden ein, sowohl was den Tremor als was die Muskelzuckungen betrifft. Während des Schlafes ist das Kind ruhig. Erregung erhöht den Tremor und die Myoklonien. Das Kind ist munter, macht einen günstigen Eindruck. Es hat



Abb. 1. Tremor links.

sich beim Auftreten der Erscheinungen kein Fieber eingestellt. Bisweilen sucht das Kind den Tremor des linken Beines und die Zuckungen im linken Fuss durch Fixierung des linken Beines mit dem rechten zu verhindern. Mitunter weist auch das rechte Bein einen feinen Tremor auf.

Auf Grund des Vorstehenden haben wir die Diagnose auf akuten zerebralen Tremor gestellt. Für einen medullären Ursprung der Erscheinungen sprachen keinerlei Momente; eben-

sowenig war hier an einen Prozess in einem peripheren Nerven zu denken.

Mit ziemlich grosser Mühe gelang es, den Tremor und die Muskelzuckungen in einer Kurve festzulegen. Dies geschah am 28. April. Die kleinsten Ausschläge stellen den Tremor dar, die etwas grösseren die Myoklonien, die grössten sind willkürliche Muskelbewegungen des Kindes (Abb. 2).

Mitte Mai setzte eine deutliche Abnahme des Tremors ein; die Muskelzuckungen hielten etwas länger an; aber Anfang Juni waren beide verschwunden. Während der ganzen Zeit blieben jedoch Infiltraterscheinungen in einem Teil des Unterlappens der linken Lunge bestehen, sodass man hier wohl von einer chronischen Pneumonie sprechen muss.

Tremor bei Kindern nach einer vorangegangenen Krankheit findet man bei den älteren Autoren auch schon hier und dort angegeben, ohne dass auf die Ätiologie näher eingegangen wird. Der Name *akuter zerebraler Tremor* rührt von ZAPPERT<sup>1</sup> her. Man findet die Literatur bis 1911 in der Dissertation SCHNEIDER'S<sup>2</sup> und bis 1926 (und noch vollständiger) bei WIELAND<sup>3</sup> genannt. Es erübrigt sich somit, dies noch einmal zu tun. Auf eine vereinzelte Publikation komme ich noch zurück.

Merkwürdigerweise ist die Affektion noch wenig allgemein bekannt. Sowohl in den meisten Lehrbüchern über Kinderkrankheiten als in denjenigen über Nervenkrankheiten<sup>4</sup> und sogar in denjenigen über Nervenkrankheiten bei Kindern wird sie nicht erwähnt. Nur wo IBRAHIM Mitarbeiter ist, fand ich den Tremor genannt (in den bekannten Werken von FEER und von PFAUNDLER und SCHLOSSMANN).

<sup>1</sup> ZAPPERT, Monatschrift f. Kinderheilk., Bd. VIII, No. 3, 1910.

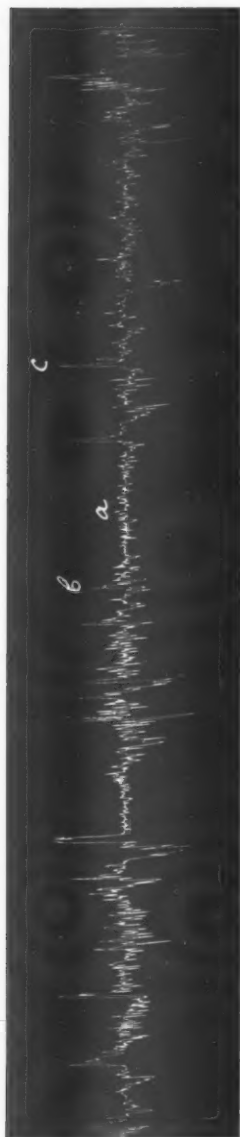
<sup>2</sup> F. H. SCHNEIDER, Akuter cerebraler Tremor des frühen Kindesalters. Inaug. Diss. München, 1911. (Hierin sind auch zwei meiner früheren Beobachtungen aufgenommen (Ned. Tijdschrift v. Geneeskunde, 1909, II, No. 13).

<sup>3</sup> E. WIELAND, Rdvue méd. de la Suisse romande, 46, 3, 1926.

<sup>4</sup> In dem niederländischen Lehrbuch von BOUMAN und BROUWER, Bd. II, 1. Teil, S. 437, wird sie jedoch erwähnt.



L. Bein.



R. Bein.



Abb. 2. *a* Tremor, *b* Myoklonien, *c* willkürliche Bewegungen.

Doch ist es ein besonders interessantes Leiden, das uns allerlei Fragen stellt. Aller Wahrscheinlichkeit nach müssen wir den Tremor als die Äusserung einer reversiblen toxisch-infektiösen Encephalopathie auffassen, die verschiedene Hirngebiete befallen kann. Die wahrscheinlichste Lokalisation in dem vorliegenden Fall ist der rechte Linsenkern. In Mitbetracht kommen der Pedunculus cerebri, der Thalamus, das Tegmentum und das MONAKOW'sche Bündel; am wahrscheinlichsten aber ist wohl die Lokalisation im Linsenkern. Ein sehr leichter Prozess bestand anfangs auch links (siehe die Kurve vom rechten Bein).

Warum aber kommt diese Encephalopathie vorzugsweise bei Knaben vor, warum bei Kindern unter zwei Jahren? Warum fast immer als Folgekrankheit und nicht während des floriden Stadiums der Krankheit, mit welcher das Leiden in Zusammenhang gebracht wird? Letzteren Umstand wäre man vielleicht geneigt, durch kumulative Wirkung der Toxine zu erklären; hiergegen aber spricht die Tatsache, dass sich in dem hier beschriebenen Fall eine chronische Pneumonie entwickelte und dessenungeachtet das Zittern und die Muskelzuckungen verschwanden.

Ich habe insgesamt fünf Fälle von akutem zerebralen Tremor gesehen. Zwei der Patienten waren in Behandlung von Dr. SCHIPPERS<sup>1</sup> und wurden von diesem beschrieben. Häufig kommt diese Affektion gewiss nicht vor; aber es ist doch wichtig, dass der Arzt ihre Symptomatologie und ihre Prognose kennt. Die letztere ist bisher stets als faust beschrieben. Was die Erscheinungen betrifft, kommen ausser dem Tremor zuweilen Bewegungen in den Extremitäten vor, Beuge-, Streck-, Pro- und Supinationsbewegungen. SCHNEIDER beobachtete bei seinem zweiten Patienten Zuckungen im rechten Facialisgebiet. In einem meiner Fälle entstand erst ein Tremor, der nach 14 Tagen verschwand, danach rezidierte und von einer linksseitigen Hemiplegie begleitet war.

Einige Autoren wollen den akuten zerebralen Tremor mit der HEINE-MEDIN'schen Krankheit in Zusammenhang bringen.

<sup>1</sup> J. C. SCHIPPERS, Nederlandsch Tijdschr. v. Geneeskunde, II, 1920.

Dies tut WILLEMSE<sup>1</sup>, der bei seinem Patienten starke Hyperästhesie feststellte. Andere wollen einen Zusammenhang mit der Encephalitis epidemica sehen, wieder andere weisen auf die Analogie mit den post-infektiösen Encephalitiden (nach Scharlach, Masern, Varizellen usw.) hin. Schliesslich gibt es einige Autoren, die der Meinung sind, dass die Krankheit ein eigenes infektiöses Agens habe. Bisweilen geht ein Trauma vorher, dem die Autoren jedoch als ätiologisches Moment keinen grossen Wert beilegen (BAADER<sup>2</sup>, BOTTCHE<sup>3</sup>).

Die meisten Fälle treten nach Pneumonien, Masern oder gastro-intestinalen Störungen auf. Keineswegs ist jene vorangehende Krankheit jedoch immer sehr ernster Art. Oft stellt sich der Tremor erst ein, wenn das Kind schon fieberfrei ist. Ob die Fälle mit hohem Fieber und Sopor und mit Restercheinungen dazu gehören, bezweifle ich. Übrigens lässt sich dies sehr schwer beurteilen, solange man nicht weiss, ob es eine Krankheit sui generis ist.

Die Hypothese einer Krankheit sui generis, die Kinder befällt, deren Widerstandsvermögen durch eine vorangegangene Erkrankung herabgesetzt ist und bezüglich deren man weiss, dass sie die Basalganglien bevorzugt, würde viel von dem Geheimnisvollen wegnehmen. In Analogie mit der Encephalitis epidemica und der HEINE-MEDIN'schen Krankheit könnte man dann an erster Stelle an ein Ultra-Virus als Erreger denken.

Der von HIRSCH<sup>4</sup> mitgeteilte Fall eines 9 Monate alten Mädchens mit akuten zerebralem Tremor bei Keuchhusten ist eine wertvolle Beobachtung; jedoch kam hier die Erscheinung in dem floriden Stadium einer Infektionskrankheit symptomatisch vor.

In der Literatur der letzten Jahre finden sich keine Mitteilungen mehr.

*Zusammenfassung:* Mitgeteilt wird der Fall eines nach Pneumonie entstandenen akuten zerebralen Tremors bei einem

<sup>1</sup> A. WILLEMSE, Nederlandsch Tijdschr. v. Geneeskunde. I, 1922.

<sup>2</sup> E. BAADER: Archiv f. Kinderheilk., Bd. 73, 1923.

<sup>3</sup> BOTTCHE: Zeitschr. f. Kinderheilk., Bd. 40, 1926.

<sup>4</sup> H. HIRSCH: Zeitschrift f. Kinderheilk., Bd. 42, 1926.

10  $\frac{1}{2}$  Monate alten Knaben. Es bestanden folgende Erscheinungen: Linksseitiger Tremor, Myoklonien im linken Tibialis anticus und linken Flexor hallucis longus, geringe Hypertonie des linken Armes und linken Beines und eine geringe Zwangshaltung des Kopfes nach links. Es gelang, den Tremor in einer Kurve festzulegen. Das Leiden ist als eine toxisch-infektiöse Encephalopathie aufzufassen, bezüglich deren wir nicht wissen, ob sie eine eigene Ätiologie hat oder aber mit einer der ihr vorangegangenen Krankheiten in Zusammenhang gebracht werden muss.

## II. Poliomyelitis acuta anterior totalis.

Das Kind M. G., geboren am 14. Nov. 1927, wird am 13. August 1928, also im Alter von 9 Monaten, in die Kinderklinik aufgenommen. Es ist das zehnte Kind der Familie. Die Anamnese der letzteren enthält keine Besonderheiten. Das Kind wollte nie gut wachsen. Seit drei Tagen liegt es mit hintenübergebeugtem Kopfe. Es wird nach der Klinik geschickt mit der Diagnose: Meningitis. — *Status*: Atrophisches Kind, Körpergewicht 4610 g; nur die BICHAT'schen Fettpolster sind noch vorhanden. Die Schleimhäute sind rot, die Haut ist blaugrau. Das Kind liegt mit stark rückwärts gezogenem Kopfe. Es besteht Nackensteifigkeit; die grosse Fontanelle, die infolge der bestehenden Rachitis noch sehr gross ist, bombiert. Das Kind ist jedoch compos mentis. Beide Beine und der linke Arm werden nur wenig bewegt. Es besteht Parese. Die Patellarreflexe sind nicht auslösbar. Die Atmung erfolgt zur Hauptsache abdominal, also mit dem Diaphragma. Die Interkostalmuskeln beteiligen sich nicht. Die Atmung zeigt grosse Ähnlichkeit mit derjenigen, die man bei der angeborenen Form der WERNIG-HOFFMAN'schen<sup>1</sup> Krankheit beobachtet. Das Kind hat auch den »gelähmten Husten«, den man bei dieser Krankheit hört oder der auch als postdiphtheritische Erscheinung auftritt. Bei Lumbalpunktion tritt klare Flüssigkeit zutage. Der Druck ist etwas erhöht; die PANDY'sche und NOGUCHI'sche Reaktion sind positiv, diejenige NONNE's schwach positiv. Die Zuckerreaktion ist stärker als normalerweise. Es werden 40 Zellen (Lymphozyten) per mm<sup>3</sup> gefunden. Die Kultur aus der Lumbalflüssigkeit erweist sich als

<sup>1</sup> C. DE LANGE, Psychiatrische en Neurologische Bladen, 1916 und 1919.

steril. Die SACHS-GEORGI-Reaktion im Liquor ist negativ, die WASSERMANN-Reaktion zweifelhaft (wie sich aus dem ganzen Verlaufe zeigen wird, ist letzterem Umstande keine Bedeutung beizumessen). Die v. PIRQUET'sche Reaktion mit humanem und bovinem Tuberkulin ist negativ.

Der hier beschriebene Zustand dauert nur wenige Tage; schon bald sieht das Kind viel besser aus; der Kopf ist nicht mehr rückwärts gebeugt; wohl aber bombiert die Fontanelle noch. Am 23. August wird festgestellt, dass das Kind den paretischen Arm und die beiden Beine etwas mehr zu bewegen anfängt. Der linke Kniesehnenreflex ist nun schwach positiv, der rechte nicht auslösbar.

Am 3. September ist deutlich zu sehen, dass auch die Atmung besser wird; die Thoraxmuskeln fangen an, sich wieder daran zu beteiligen. Der Schädelumfang nimmt in den nächsten Wochen 1 cm zu; die grosse Fontanelle vergrößert sich ein wenig und bleibt gespannt.

Am 1. Oktober bewegt das Kind Arme und Beine wieder ziemlich normal. Die Reflexe werden recht verschieden befunden; so steht z. B. am 1. Oktober verzeichnet, dass die Reflexe an den Armen hoch, diejenigen an den Beinen niedrig sind. Anfang November sind die verschiedenen Reflexe schwer auszulösen und niedrig. Der Allgemeinzustand des Kindes hat gute Fortschritte gemacht. Bei der Entlassung aus der Klinik am 12. November 1928 beträgt das Körpergewicht 7010 Gramm. An der Atmung ist nichts Besonderes mehr zu bemerken. Der Schädel hatte in der letzten Zeit nicht mehr an Grösse zugenommen; die grosse Fontanelle blieb etwas zu stark gespannt.

Es lag hier also das Bild einer Meningo-Myelitis bei einem dystrophischen rachitischen Säugling vor, welche Meningitis vielleicht zu einem leichten Hydrocephalus geführt hatte.

Der weitere Verlauf war folgender: Am 10. Mai 1929 wird das Kind aufs neue nach der Kinderklinik geschickt, diesmal mit der Diagnose Rachitis gravior und Bronchopneumonie. Das Kind befindet sich während der ersten Tage in sehr schlechtem Zustande infolge einer beiderseitigen Bronchopneumonie. Es weist alle Zeichen einer ernsten Rachitis auf, Caput quadratum mit hervorstehenden Tubera. Die Fontanelle ist jedoch nicht grösser als eine Fingerkuppe und nicht abnorm gespannt. Es besteht eine starke Kyphoskoliose mit der Konvexität nach rechts in dem untersten thorakalen und im lumbalen Teil der Wirbelsäule.

Nach Heilung der Pneumonie wird folgender Befund erhoben: Es besteht eine sehr starke allgemeine Hypotonie; aber alle Glied-

massen werden spontan bewegt. Auch die Bauchwand ist sehr schlaff. Das Kind kann ohne Stütze sitzen, sinkt aber dabei zusammen. Falls wir von der Anamnese dieses Patienten nichts wüssten, könnten wir diese Erscheinungen durch den starken Grad der Rachitis erklären. Jedoch die Patellar- und Achillessehnenreflexe, die an verschiedenen Tagen untersucht wurden, sind entweder sehr niedrig oder fehlen. Dasselbe gilt für die Armreflexe. Der Babinski-Reflex wird zweimal rechts positiv, links negativ gefunden. Die Bauchdeckenreflexe und der Cremasterreflex sind auslösbar. Bei der Entlassung aus der Klinik am 19. Oktober 1929 ist das Kind fast 2 Jahre alt; man darf dies also wohl als »verschwindenden Babinski-Reflex« betrachten.

Nach diesem zweiten Aufenthalt in der Klinik lautete die Diagnose: Schwere Rachitis mit Hypotonie, wieweil letztere teilweise ihre Ursache in dem durchgemachten medullären Prozess findet. Der leichte Hydrocephalus ist wahrscheinlich zur Heilung gelangt.

Am 7. Januar 1931 wird das Kind zum dritten Male in die Kinderklinik aufgenommen; es ist nun bis auf zwei Monate drei Jahre alt. Patient ist ungewöhnlich abgemagert, sieht aus wie ein Säugling im Zustande der Dekomposition: durch Rachitis missbildetes Skelett, grosser Schädel mit *geschlossener grosser Fontanelle*. Einen Gegensatz zu dieser starken Rachitis bildet das gute Gebiss. Laut Angabe der Mutter war das Kind am vorigen Tage noch munter; aber die dünne trockene Haut hängt in grossen Falten um die atrophischen Muskeln. Die Beine scheinen jetzt nahezu paralytisch zu sein; die Sehnenreflexe lassen sich jedoch auslösen; der linke ist stärker als der rechte. Dieser paralytische Zustand mit erhaltenen Reflexen ist wahrscheinlich eine Äusserung der elenden Verfassung, in der sich das Kind befand. Denn zuvor war zwar Schlaffheit, aber keine Paralyse oder Parese festgestellt. Nach 3 Tagen stirbt das Kind. Wäre uns das vorige Leiden unbekannt gewesen, so würden wir jetzt die Diagnose nicht mehr gestellt haben.

Die Obduktion wird von Dr. E. HAMMER vorgenommen. Es wird ziemlich starkes Ödem an den Unterschenkeln und Füßen festgestellt. Die Lungen sind stark aufgetrieben; in den Rändern beider Unterlappen findet man pneumonische Herde, in der unteren Hälfte beider Lungen Bronchitis und Bronchiolitis.

Gehirn und Rückenmark wurden von mir in dem *Neurologischen Laboratorium Professor B. BROUWER's* weiter untersucht.

Es besteht kein Hydrocephalus, d. h. weder die Seitenventrikel noch der 3., 4. Ventrikel oder der Aqueductus Sylvii sind

erweitert, wie sich bei Untersuchung des Gehirns an Frontalschnitten in der üblichen Weise, zeigt.

Pons, Zerebellum und Bulbus zeigen ein normales Aussehen. Die Dura weist keinerlei Besonderheiten auf. An einigen Stellen macht es den Eindruck, als ob eine chronische Leptomeningitis besteht.

Es werden Teile aus dem rechten Gyrus frontalis II, dem linken Gyrus frontalis III mit Pia und dem basalen Teil des linken Temporallappens mit Pia entnommen und die Schnitte nach NISSL und mit Hämatoxylin-Eosin gefärbt. In der Rinde

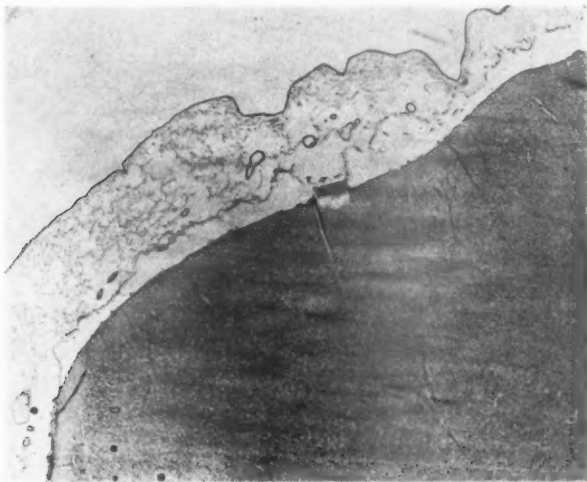


Abb. 3. Linker Gyrus frontalis III. Paraffinschnitt. Färbung mit Hämatoxylin-Eosin.

selber werden keine Abweichungen gefunden. Am 3er Gyrus frontalis links fand sich eine Verbreiterung der weichen Häute, die jedoch noch mehr die Arachnoidea als die Pia zu betreffen schien. In den Maschen lag eine kleine Anzahl einkerniger Zellen (Abb. 3)<sup>1</sup>.

<sup>1</sup> Leider habe ich das Gehirn, nachdem diese Stückchen zwecks histologischer Untersuchung herausgenommen waren, nicht aufbewahrt. Es wäre wichtig gewesen, auch zu verfolgen, ob sich vielleicht in anderen Teilen des Gehirns, namentlich an den basalen Teilen, noch Abweichungen hätten feststellen lassen. Wie bekannt, wurde hierauf besonders seitens der skandinavischen Forscher hingewiesen.

Zwecks Untersuchung des Rückenmarkes werden Präparate nach WEIGERT-PAL und VAN GIESON an MÜLLER-Zelloidin-Material hergestellt und mit NISSL-Färbung und Hämatoxylin-Eosin an Paraffinblöckchen.

Über das ganze Rückenmark erweisen sich die Vorderwurzeln viel dünner und viel schlechter myelinisiert als die Hinterwurzeln. Beide Vorderhörner zeigen Rückständigkeit; das rechte Horn ist jedoch fast überall noch etwas ärmer an Ganglienzellen und an Fasern als das linke. Stellenweise zeigt sich eine geringe Verdickung der spinalen Häute.



Abb. 4. Unteres Cervikalmark. Sehr dürrtigit Vorderwurzeln. Rechtes Vorderhorn kleiner als linkes. Färbung nach WEIGERT-PAL.

*Unteres Zervikalmark.* Das rechte Horn ist kleiner als das linke, enthält mehr Glia, zeigt eine grössere Faserarmut als das linke, obwohl auch dieses deutlich Fasermängel erkennen lässt. Es sind in beiden Hörnern nur wenig schöne, gut entwickelte Ganglienzellen zu finden. Die Zellen, die man antrifft, sind dünn und schwächig. Meistens ist das linke Horn noch etwas besser ausgestattet als das rechte; aber auf einer kleinen Strecke ist die rechte antero-mediale Gruppe besser entwickelt als die linke. Es besteht keine Neuronophagie (Abb. 4 und 5).

*Oberes Thorakalmark.* Das Obige gilt auch für diesen Teil des Rückenmarkes. Die intermedio-laterale Gruppe ist auch links besser entwickelt als rechts. Beiderseits befinden sich in den



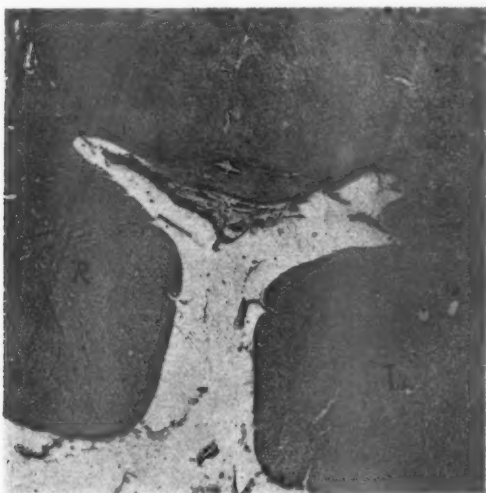


Abb. 5. Cervikalmark. Rechte antero-mediale Gruppe besser entwickelt als linke. Paraffinschnitt. Färbung mit Hämatoxylin-Eosin.

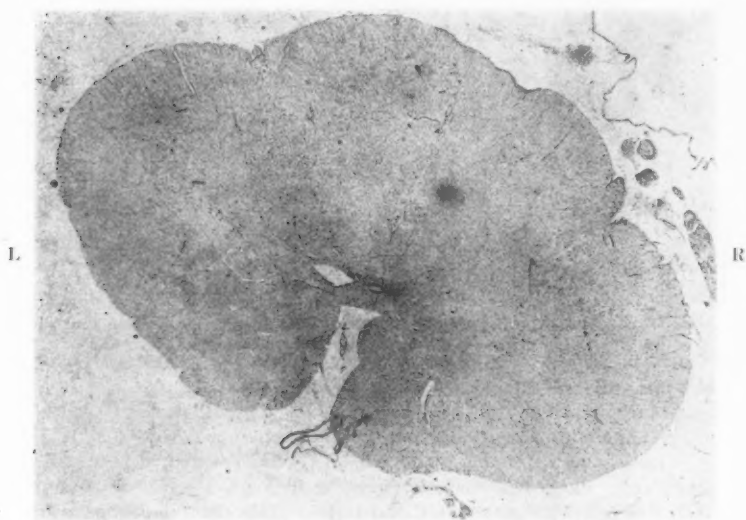


Abb. 6. Unteres Thorakalmark. Zellenarmut der Vorderhörner. Paraffinschnitt. Färbung nach NISSL.

CLARKE'schen Säulen nur wenig Zellen; dies ist jedoch in dieser Höhe des Rückenmarkes wahrscheinlich physiologisch.

*Unteres Thorakalmark.* Auch hier sind die Defekte rechts wieder grösser als links. Die Ganglienzellen in den Vorderhör-

CLARKE'sche  
Säule



Abb. 7. Treffender Unterschied zwischen dem leeren Vorderhorn und die gutausgebildete CLARKE'sche Säule im Lumbalmark. Färbung nach von GIESON.

nern sind so klein und schwächig, dass diejenigen der CLARKE'schen Säulen demgegenüber als gross erscheinen (Abb. 6).

*Lumbalmark.* Hier tritt wieder sehr deutlich in die Erscheinung, dass das rechte Horn kleiner ist als das linke und noch weniger Fasern enthält als dieses. Die Ganglienzellen sind beiderseits der Zahl nach sehr zurückgegangen. Die intermedio-

laterale Gruppe ist links besser repräsentiert als rechts. Die CLARKE'schen Säulen haben auffallend grosse, gut entwickelte Ganglienzellen (Abb. 7).

*Sakralmark.* Es zeigt sich beiderseits ein starker Rückstand der Wurzeln und Ganglienzellen. Das Fasernetz im rechten Horn ist etwas dünner als im linken. Von den Ganglienzellen in den Vorderhörnern ist etwas mehr erhalten geblieben als von denjenigen in den Seitenhörnern (Abb. 8).

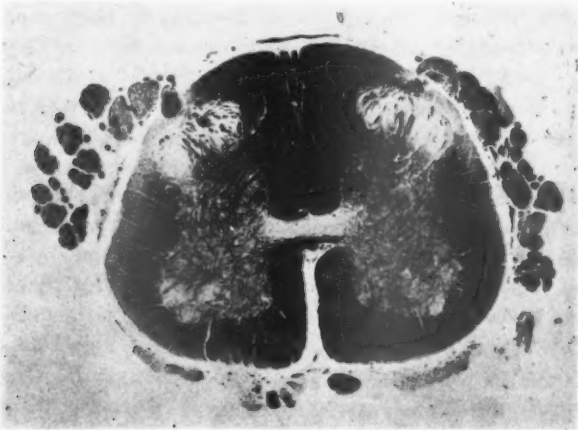


Abb. 8. Sakralmark. Sehr dürrtge Vorderwurzeln. Das Fasernetz ist im rechten Vorderhorn mehr gelichtet als im linken.

Man könnte in diesem Fall einen Augenblick die Diagnose *Poliomyelitis anterior chronica* erwägen. Es ist bekannt, dass bei dieser seltenen Krankheit ein vereinzelter Mal ein akuter Beginn der Erscheinungen beschrieben wird. Indessen spricht in casu doch wohl sehr wenig dafür. Die Lähmung der Interkostalmuskeln, die anfangs der Atmung ein so eigentümliches Gepräge verlieh, verschwand grossenteils. Von zunehmenden Paralysen oder Paresen ist nichts festgestellt worden. Auch histologisch sind keine verschiedenen Stadien in dem Prozess zu erkennen. Der ganze Erscheinungenkomplex macht den Eindruck, akut entstanden zu sein; nach einigen Wochen tritt Besserung der Lähmungen ein, es bleibt ein Restzustand; also

ganz das Bild, wie wir dieses von der HEINE-MEDIN'schen Krankheit kennen.

*Zusammenfassung.* Es wird die Krankengeschichte eines Kindes mitgeteilt, das im Alter von 9 Monaten von der HEINE-MEDIN'schen Krankheit befallen wurde, die laut der histologischen Untersuchung grosse Destruktionen hinterliess. Die anfangs bestehende eigentümliche Atmung weist darauf hin, dass der Prozess, wenigstens im Brustmark, noch einen viel grösseren Umfang gehabt hat, zu einem erheblichen Teile aber wieder geheilt ist. Ein leichter Hydrocephalus, der sich der akuten Periode anschloss, genas. Trotz der grossen Abweichungen im Rückenmark, welche die ganze Medulla spinalis betreffen, konnte das Kind doch alle Bewegungen mit den Gliedmassen ausführen und war von Paresen oder Paralysen keine Rede. Infolge der sehr starken Rachitis, an welcher das Kind gleichzeitig litt, lässt sich sehr schwer beurteilen, in wieweit es sich um Atrophie oder um Hypotonie der Muskeln handelte.

Der Umstand, dass das Kind dreimal in dieselbe Klinik aufgenommen wurde, hat es uns ermöglicht, den Verlauf ganz zu verfolgen. Wenn dies nicht der Fall gewesen wäre, so hätte die sehr starke Rachitis für den zweiten oder dritten Beobachter das Bild verschleiert.

*Histologisch* wurden folgende Erscheinungen gefunden: Grosse Abweichungen auf motorischem Gebiet; intakter sensibler Teil; geringe Veränderungen an den sympathischen Ganglienzellen.

## A Sporadic Case of Dysostosis Cleidocranialis.

By

NILS MALMBERG, Stockholm.

The comparatively rare and unusual symptom complex which has been given the name of dysostosis cleidocranialis was first described after the observation of anatomic material by SCHEUTHAUER in 1871. The first clinical description of this symptom complex was made by MARIE and SAINTON in 1897 and 1898. They had in four cases observed a curious combination of symptoms consisting in hypoplasia or aplasia of the clavicles, an increase of the transverse diameter of the cranium, delay in the ossification of the fontanelles and finally a hereditary factor. In consideration of the last, they called this syndrome «la dysostose cleidocranienne héréditaire». As a complement to these changes they also described disturbances in development of the teeth and palates. Since these authors have called attention to the existence of this pathological picture, it has been found that a number of cases which are plainly to be referred to this group had been described long before, and additional cases have been reported more recently; according to the latest compilation, made by FITCHET<sup>1</sup>, about 120 cases are described in the literature. A particularly thorough and detailed report on the disease in question, based on both clinical and anatomic studies, was published by HULTCRANTZ<sup>2</sup> in 1908, who also compiled the literature on the subject up to that time. According to HULT-

<sup>1</sup> Journal of Bone and Joint Surgery, Vol. 27, p. 838, 1929.

<sup>2</sup> Zeitschr. f. Morph. u. Anthropol., Bd. XI, S. 385, 1908.

CRANTZ, the disease may appear in families and pass on as far as is known to the third generation, or it may not infrequently appear in sporadic cases with no continuation into following generations. HULTCRANTZ therefore believes that the word »héréditaire» should be omitted, but otherwise accepts the term *dysostosis cleidocranialis*. This term is the one that has since been generally accepted.

In addition to the cases included in the compilations of HULTCRANTZ and FITCHET of 1908 and 1929, I have been able to discover only a few cases mentioned in the general literature of the last few years. In the pediatric literature, however, I have found only two publications of this disease, and both are very recent.

VOGEL<sup>1</sup> relates a case of a 7-year old boy with a bilateral defect of the central parts of the clavicles. The typical cranial defects were not very great here. Similar clavicular defects, though not as pronounced, were found in a sister of the patient's, in his mother, and in one of the latter's two brothers.

KLINKE and PAHLKE<sup>2</sup> describe two cases of girls aged 4 years 9 months and 3 years 9 months respectively of different families in which no familial occurrence of the defect could be demonstrated. Both cases exhibited the typical combination of cranial defects and complete aplasia of the clavicle (in one of the cases, a thin flexible cord could be palpated on both sides at the site of the clavicle, a cord which was not visible on the radiogram). The authors' statement that such a connective tissue cord should always be palpable in these cases is probably not correct, judging from a number of cases published previously as well as the one to be described in this paper. In KLINKE and PAHLKE's paper, fairly complete quantitative examinations are for the first time reported of the mineral components of the blood serum, and special interest is attached to the question of the calcium and phosphorus content. The calcium in the serum was 11.8 and 12.1

<sup>1</sup> Archiv f. Kinderheilkunde, Bd. 78, S. 259, 1926.

<sup>2</sup> Archiv f. Kinderheilkunde, Bd. 91, S. 46, 1930.

mgm. % respectively and the phosphorus 2.9 and 3.8 mgm. %. (FITCHET does mention, though without giving any figures, that in two of his cases he had calcium and phosphorus determinations made on the blood serum, and found them to lie within the normal limits.)

In addition to these publications I have found the following authors, not mentioned in FITCHET's compilation, who have also written on this disease: LERI and LIÈVRE<sup>1</sup>, BISDOM and MULDER<sup>2</sup> and D. PATERSON<sup>3</sup>. The last-mentioned describes a case of a boy aged 11 1/2 years with a congenital defect of both clavicles, typical cranial defects and in addition several other skeletal anomalies, such as spina bifida of the first lumbar vertebra, coxa vara and anomalies of the skeleton of the hands and feet.

According to the literature, this affliction is to be regarded as a congenital deformation which affects mainly the cranium and clavicles. The most typical form is a combination of anomalies of the cranium and the clavicles. More seldom there are symptoms of the cranium alone. Whether or not isolated clavicular dysostosis occurs is a matter which HULTCRANTZ, at least, does not regard as fully determined; possibly the case of VOGEL mentioned above falls into this category. The deformity may occur familiarly and recur for one or two generations, after which the anomaly usually ceases, or it may appear sporadically in a family in which no previous or following generation exhibits a similar disease. It seems to be equally common in both sexes.

The most typical anomalies of the cranium are a delayed or entirely absent ossification of the membrane bones, but anomalies may also be found in the cartilage bones. The most characteristic symptom is persistence of all the fontanelles, the anterior and posterior ones as well as the lateral ones. There may also be cessation of growth in the facial skeleton, and imperfect development of the nasal, lacrimal

<sup>1</sup> Bull. et mém. soc. méd. d. hop. de Paris, Tome 52, p. 1739, 1928.

<sup>2</sup> Neder. Maandschr. v. Geneesk., Bd. 15, S. 195, 1928.

<sup>3</sup> Proc. Roy. Soc. Med., Vol. 23, p. 1110, 1930.

and cheek-bones; a high, narrow, arched palate and disturbances in dentition. HULTCRANTZ further mentions as particularly typical of this symptom complex an impression of the base of the skull and basilar kyphosis. According to him, the dysostotic cranial shape is distinguished by brachycephaly and platycephaly, pronounced development of the tubera, concavity of the lower parts of the lateral surfaces of the skull and disproportion between the skeleton of the brain case and the face, with the former predominating.

As for the clavicles, they may be entirely missing on one or both sides or — what is more common — they may be more or less defective, with as a rule the central membrane bone missing or its place taken by a soft, palpable connective tissue cord.

In addition to this there are usually numerous other skeletal anomalies such as deformities of the thorax, curvature of the spine, a flat pelvis, knock-knee, flat-foot, anomalies of the hand or foot skeleton, spina bifida. Whether these have any genetic connection with the cranial and clavicular changes is not clear. They are so regularly present in cases of dysostosis that it is hard to believe they are merely coincident.

Before going on to the question of the etiology and the diagnosis as distinguished from that of other congenital diseases, I shall report a case I observed myself. Owing to the comparative rarity of this symptom complex, these cases, and particularly the mild ones, are probably not always correctly interpreted; especially in early childhood, the diagnosis of rickets is probable frequently made in consideration of the late closing of the fontanelles and the conspicuous tubera with often a groove-like depression in the centre of the frontal region. This was done in the case I am about to report; the cranial symptoms were thought to be rachitic and the clavicular aplasia was not observed. The latter symptom may in a not too thorough examination be overlooked even when the clavicle is entirely absent, as the patients need not reveal any striking deviation from the normal in their arm movements or their brachial strength. In testing directly for this



symptom, it will be found that the ends of the humeri can be easily made to touch in the median line and that the patient himself can voluntarily perform the same feat to almost its full extent.



Fig. 1.



Fig. 2.

*Case history.* A girl aged  $3\frac{1}{2}$ . Two other children in the family, aged respectively 8 years and 8 months, present no anomalies of the cranium or clavicles. The parents are healthy. The mother has a rather high, domed forehead, but otherwise

neither of the parents exhibits any skeletal anomalies, nor are any such known in the child's grandparents or other known relations. The members of this family have generally had good teeth. In the first month of pregnancy the mother had been much troubled with morning sickness, as had been the case in the other pregnancies too; in addition, she contracted severe influenza during this pregnancy. Shortly before and at the beginning of the pregnancy both parents were entirely healthy; no trauma or intoxication known.



Fig. 3.

At birth the child weighed 2300 gm. Breast-fed for 9 months. The first teeth came as early as the fourth month, after which the others came regularly and at the proper time. The child was able to walk at the age of 1  $\frac{1}{2}$  years. Her intellectual development has been entirely normal. She had whooping cough at two, but otherwise no infectious diseases.

The parents observed the late closing of the anterior fontanelle and consulted several doctors about it. The case was regarded as one of rickets and the child was treated at different periods with cod liver oil and ultra-violet irradiation.

*Condition Nov. 20, 1930.* The patient seems rather small for her age, slightly built, with not much and rather flaccid fat; no myxoedema. Good growth of hair. Intelligence for her age normal. Weight 13.5 kg., height 90 cm. She has an inelastic carriage, a hanging abdomen and pronounced lordosis of the spine (see fig. 1). Contributing to the impression of a listless carriage is the low and frontally rather sunken shoulder region. No signs of the normal configuration with supraclavicular and infraclavicular hollows; this region is sunken instead and quite

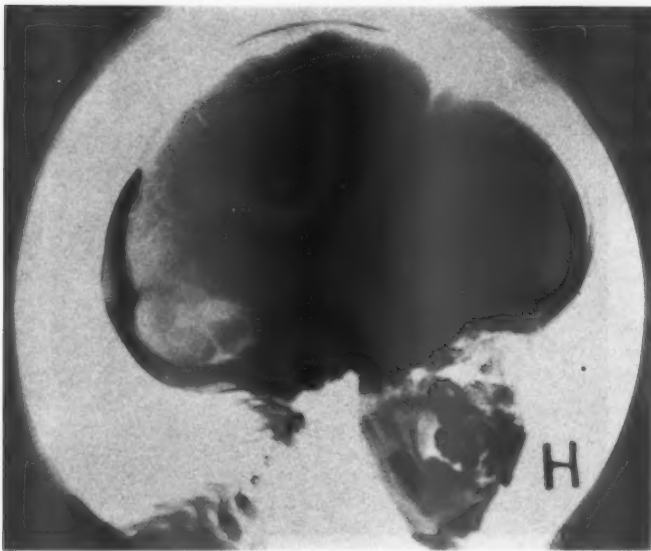


Fig. 4.

plane. Palpation revealed the complete absence of clavicles. When the shoulders were stretched toward the back, it was not possible to feel any connective tissue cord at the site of the clavicles. The shoulders could be moved forward passively until they touched in the median line without the slightest difficulty (see fig. 2), and the patient could bring them forward almost as far herself. There was no reduction in the motility of the arms nor any striking diminution of the strength of the shoulder region.

*Cranium.* Circumference of the head 50 cm. Sagittal dia-

meter (distance from the forehead in the plane of the superciliary arch to the external occipital protuberance) 18.6 cm. Transversal diameter (between the parietal tubera) 14.5 cm. The forehead was high and arched with rather pronounced frontal tubera, so that the face in comparison with the forehead and crown possibly appeared rather small. The root of the nose somewhat sunken. The zygomatic arch was normal to palpation. The position of the jaws in their relation to each other was normal. The roof of the mouth was unusually high and narrow.

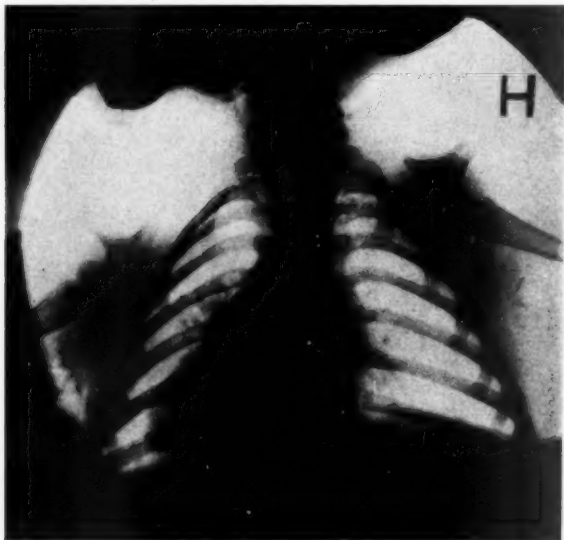


Fig. 5.

Teeth normal, except that the median incisors in both the upper and the lower jaws were turned inward toward each other at an angle of about  $30^\circ$ .

Palpation of the brain case disclosed the frontal fontanelle open to such an extent that it started just above the root of the nose. The edges were hard. It was found when measured to be 13 cm. in the sagittal and 8 cm. in the transverse direction; the diagonal measurements between the angles of the frontal bone and those of the parietal bone were respectively 6 and 5.5 cm. A little behind the top of the crown the sagittal

suture was closed for a distance of a few centimetres, followed by a considerable defect measuring 7 cm. in length and 3 in breadth. In the posterolateral part of the head there were defects in the bones about as big around as the tips of the fingers.

The *thorax* was fairly well-shaped; no rachitic rosary.

*Limbs*: the child was moderately knock-kneed and distinctly, though not highly flat-footed. No epiphyseal swelling in the joints of either hands or feet. The little finger was strikingly short in comparison with the fourth finger (see figs. 1 and 2). No other deformities.

*X-ray examination* (see figs. 3—5).

- I. The cranium had the suggestion of a rectangular shape. The fontanelles were wide open and had sharp outlines; the frontal fontanelle measured a good 2 finger-breadths across, as did the posterior one also. Between the parietal and occipital bones, two smaller fontanelles could be seen measuring about 1 finger-breadth across. The basal angle measured about  $140^{\circ}$ . The sella turcica was small and low and measured about 5 mm. from front to back and 3—4 mm. in height. The bones of the braincap contained a normal amount of calcium and the meningeal and vascular configuration was distinct (E. Lysholm).
- II. The radiogram showed that the clavicles were entirely missing. From the fourth thoracic vertebra upwards the arches were not closed at the back (*spina bifida*). No other demonstrable pathologic changes (E. Hagberg).

*Throat* normal. Lymph glands not enlarged. *Thyroid gland* normal. *Internal organs* normal. *Blood serum*: calcium 10.8 mgm. %, phosphorus 3.8 mgm. %. During the winter, the patient was in three periods of one month each at intervals of 2 weeks given standardised Vigantol, 3 drops three times daily, and 1 teaspoonful of cod liver oil daily.

*Febr. 27, 1931.* The frontal fontanelle measured 12 cm. sagittally and 8 cm. transversely; diagonal measurements, 5 by 5 cm. The posterior fontanelle measured 7 by 2.2 cm.

*June 12, 1931.* Measurements unchanged since the last examination.

This case report plainly shows that this was a particularly typical case of dysostosis cleidocranialis belonging to the sporadic type.

There was the typical combination of cranial defects and clavicular aplasia. In addition there were a number of the

other anomalies common in this disease, such as pronounced lordosis, knockkneedness, flat-footedness and unusually extensive spina bifida in the entire cervical and upper thoracic part of the spinal column. The abnormally short little finger described in a few earlier cases of this kind was also present. The indentation of the base of the skull described by HULTCRANTZ as typical could not, on the other hand, be demonstrated by X-rays in this case. There were no signs whatever of rickets. The calcium and phosphorus contents of the blood serum accorded very well with what KLINKE and PAHLKE found in their two cases.

The diagnosis of this anomaly should not in typical cases present any difficulties. In cases, however, in which the skull remains only slightly open and the clavicular defects are insignificant or in cases in which the defect is limited to only one of these regions, the diagnosis will naturally be more difficult. The symptoms of the cranium, in particular, will suggest rickets or certain congenital anomalies of the skeleton such as foetal chondrodystrophy, osteogenesis imperfecta and congenital athyreosis or hypothyreosis. For the differential diagnosis in the first of these we have access to blood and X-ray examination, in the others, the general condition and appearance of the child should be the deciding factors.

The etiology is unknown. Intrauterine factors have been suggested, such as abnormal pressure or amniotic cord formation which might atrophy or strangulate the clavicles. These explanations appear *à priori* very unlikely as they do not explain the simultaneous occurrence of cranial anomalies, and still less the frequently familial occurrence of the affection. There is no reason to suspect endocrine disturbances; in 2 of FITCHET's cases the basal metabolism was found to be normal. Syphilis was formerly considered a causal factor, but can not play any part in the case reported herein.

Most authors believe that there is a primary germinal injury of unknown origin which has its effect in the second

foetal month at the latest, the time at which the clavicles and cranial bones normally begin to ossify.

We are equally ignorant of an effective treatment of the symptoms of this disease, especially the persistence of the fontanelles. Anti-rachitic treatment is probably useless. The frequently simultaneous anomalies of spinal curvature and deformity of the extremities may occasionally require orthopedic treatment. The total or partial clavicular defect does not in general appear to cause the patients any great discomfort or essentially hinder them in their activities.

## Un cas de rachitisme rénal.

Par

**NILS FAXÉN.**

Médecin suppléant de l'hôpital.

Dans les dernières périodes décennales du XIX<sup>e</sup> siècle les publications médicales mentionnent déjà l'association de l'albuminurie, du nanisme et d'altérations rappelant le rachitisme chez des sujets se trouvant aux environs de l'âge de la puberté ou ne l'ayant pas encore atteint. Depuis, si j'en juge par les travaux que j'ai pu consulter, on a décrit de 80 à 90 cas de ce complexe symptomatique, notamment en Angleterre, en Amérique et, tout récemment, en Allemagne. On acquit rapidement et sans peine la conviction qu'il ne s'agissait pas, en l'espèce, d'une coïncidence fortuite de symptômes, mais que ceux-ci étaient liés entre eux par des rapports de causalité; et, de l'avis général, ce fut l'affection des reins qui passa pour être le phénomène primitif. Étant donné que jusqu'ici aucun fait de ce genre n'a été décrit dans les Pays du Nord, il n'est peut-être pas sans intérêt de présenter l'observation qui suit. Mais, avant de commencer, qu'il me soit permis d'offrir à mon chef de service, le Dr A. BJURE, le respectueux hommage de ma gratitude, pour m'avoir autorisé à publier cette observation et pour la précieuse assistance qu'il m'a fournie dans l'analyse de ce fait.

N. H. K., né le 17.12. 12 (n° M 494/1930 du registre médical).

Rien d'intéressant au point de vue héréditaire. Le patient est né à terme; on ignore son poids de naissance, mais, à son arrivée au monde, on ne fut point frappé de sa petitesse. Les



premières dents sortirent à 7 mois; les premiers pas se firent à 15 mois. A 6 mois, coqueluche; à un an, inflammation pulmonaire; à cette époque le patient était déjà, semble-t-il, fort petit et fort délicat. Le médecin diagnostiqua du rachitisme. A 8 ans, diphtérie et rougeole.

A deux ans, on présente le jeune patient au médecin en raison d'une soif anormale (la mère craignait le diabète); c'est à cette occasion que sa maladie de reins est découverte. Durant son enfance le patient est conduit à plusieurs reprises au médecin à cause de besoins fréquents d'uriner, d'énurèse nocturne et de la grande abondance des urines. A 12 ans, on le traite à l'hôpital avec le diagnostic de «cystite chronique (néphrose)». D'après l'observation, il urinait alors jusqu'à plus de 3000 c.c. par jour; l'urine offrait un trouble diffus, une densité de 1.005, des traces d'albumine, des masses de leucocytes, quelques colibacilles; elle ne contenait ni bacilles tuberculeux, ni cylindres. Depuis lors le patient est, à ce qu'on dit, bien portant, mais il demeure toujours fort petit. A 14 ans, il commence à travailler dans une usine métallurgique; son genre d'occupation était peu pénible. Les mensurations et les pesées exécutées en vertu des visites médicales obligatoires des enfants travaillant dans l'industrie permirent de se procurer les chiffres suivants:

Années	Dates	Poids	Taille
1926	17.9	29 kg.	126 c.
1927	13.7	28 "	130 "
1928	8.6	33.5 "	135 "
1929	27.8	35 "	139 "

Au printemps 1929, après un trauma contre le genou droit, douleurs dans cette articulation et dans plusieurs autres articulations. Les articulations se gonflent, notamment celles du genou et du pied; les mouvements occasionnent des douleurs; le repos les fait disparaître. Le malade va consulter un médecin qui le traite pour rhumatisme articulaire. Au printemps 1930, la jambe gauche commence à s'incurver.

Le 14.3. 30, il se présente à l'Hôpital Central de Västerås; on l'admet en chirurgie dans la pensée d'observer sa maladie rénale. L'urine contient alors de petites quantités d'albumine; dans le sédiment, grand nombre de leucocytes, de bacilles et de microcoques; densité: 1.004. Azote résiduel: 54.5 mgr. %. Réaction de Wassermann négative pour le sang.

Le 19.3, cystoscopie (Dr BELLANDER): »Lors de l'introduction du cystoscope, la pointe de l'instrument est entravée dans sa



Fig. 1.

marche par divers replis, en forme de poche, de la muqueuse urétrale. La vessie contient 250 c.c. d'urine. La muqueuse vésicale est légèrement rouge, surtout dans la région du trigone. On n'aperçoit pas d'orifice urétéral et l'on ne réussit pas davantage à faire glisser des cathéters dans la direction du rein. A la partie supérieure gauche de la vessie existe un orifice gros comme un pois dans la paroi vésicale.

*Diagnostic:* Cystopyélite chronique par suite de diverticule de la vessie.

Le 23.4. 30, le patient est transféré dans le service de médecine.

*État à l'admission:* Extraordinairement petit pour son âge. Taille: 143 c.; poids: 34 kg. (sans vêtements). Proportions normales entre le tronc et les membres. Périmètre céphalique: 54 c. Périmètre thoracique: 72 c. Périmètre abdominal: 60 c. Rien de spécial à noter pour les téguments et la musculature. La teinte de la peau est un peu foncée; à la face, pigmentation brune sous forme de taches irrégulières. Bon état général. Rien d'anormal du côté des organes internes. Les testicules sont descendus; ils ont l'air un peu petits. Poils pubiens clairsemés.

*Squelette.* Pas de dépôts osseux à la surface du crâne. Chapelet rachitique prononcé; pour le reste, thorax bien conformé et pas de sillon de Harrison. Tuméfactions épiphysaires légères autour des coudes, plus im-

portantes aux extrémités distales du radius et du cubitus. Genu valgum modéré des deux côtés. Jambe gauche incurvée en avant et en dehors avec une courbure tout à fait transversale immédiatement au-dessous du genou. Rien de spécial aux dents; les dernières molaires du maxillaire supérieur ne sont pas sorties.



							Glycémie
1 heure	après l'absorption de 32.7 gr. de glucose . . . . .						0.248
1 heure $\frac{1}{2}$	"	"	"	"	"	"	0.178
2 heures	"	"	"	"	"	"	0.146
2 heures $\frac{1}{2}$	"	"	"	"	"	"	0.098

*Métabolisme basal* (Krogh) le 2.5: 83 % (—17 %).

Les tableaux suivants donnent les résultats des examens du sang et des épreuves d'excitabilité électrique.<sup>1</sup>

Date	Azote résiduel en mgr. %	Créatinine + créatine en mgr. %	Acide urique en mgr. %	Ca en mgr. %	P en mgr. %	P <sub>h</sub> réduit	Sucre du sang à jeun
25.4	57						
6.5	80						
9.5							0.147
12.5	97			5.4	10		0.120
23.5	72	7.5	3.8	5.0	10	6.92	
31.5	80	8.0	3.9	5.4	12.5		
2.6	90	10.0		5.6	10	6.92	
3.6							0.158

Date	Fermeture à l'anode (Mamp)	Fermeture au cathode (Mamp)	Ouverture à l'anode (Mamp)	Ouverture au cathode (Mamp)
7.5 <sup>2</sup>	3	1	1.3	1.2
8.5 <sup>2</sup>	1.8	1.6	2	1.8
15.5	1.6	2	1.8	1.8
2.6	2.2	1.8	1.2	1.2

<sup>1</sup> Les déterminations de l'azote résiduel, ainsi que de la créatinine et de la créatine s'opéraient d'après le procédé de FOLIN; celles du calcium, d'après le procédé de KRAMER-TISDAL, celles du phosphore, d'après le procédé de BELL-DOISY, celles du sucre du sang, d'après le procédé de HAGEDORN, et celles du P<sub>h</sub> réduit, d'après le procédé de SLYKE.

<sup>2</sup> Ébauche de phénomène du facial.

<sup>3</sup> Après 50 profondes inspirations phénomène manifeste du facial, mais pas de tétanie.

*Examen radiographique du 1.5. 30 (Dr G. RUNSTRÖM).*

*Main gauche:* L'épiphyse du radius n'est pas soudée; le cartilage de conjugaison est large d'environ 2 mm. Le noyau épiphysaire d'ossification montre un contour uni et bien net du côté du cartilage épiphysaire avec une fine zone calcifiée. Du côté proximal du cartilage épiphysaire existe une zone large d'environ 8 mm. et constituée par des travées osseuses fortement serrées, longitudinales et de forme radiaire; ces travées s'enfoncent à des profondeurs variables dans la zone cartilagineuse, en dessinant

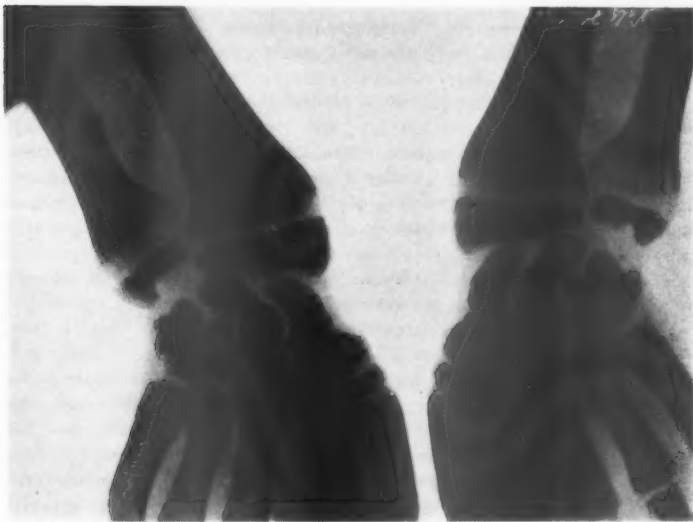


Fig. 2.

de ce côté une limite irrégulière. Du côté proximal cette zone est bordée par une zone étroite, cupuliforme, mince et calcifiée. L'épiphyse distale du cubitus montre des altérations analogues. Dans les métacarpiens et les phalanges les épiphyses ne sont pas soudées et les cartilages épiphysaires ont environ 2 mm. de largeur. Les couches corticales et spongieuses du squelette de la main sont bien marquées, mais plus minces qu'à l'état normal. Les articulations du côté opposé, celles du coude et de l'épaule, du pied, du genou et de la hanche présentent exactement les mêmes altérations que l'épiphyse distale du radius. Dans le

bassin, la colonne vertébrale et le crâne on voit un amincissement évident de la couche corticale et spongieuse.

Il existe donc chez ce patient un trouble considérable dans le développement du squelette, trouble s'accompagnant d'un retard de la croissance épiphysaire et de modifications dans le mécanisme d'accroissement de l'épiphyse. Ces modifications ne présentent pourtant pas les traits distinctifs du rachitisme infantile.

Le 31.5, le patient était un peu torpide; il répondait non-chalamment et par monosyllabes aux questions. Pas de respiration profonde. Le 2.6, on constate une otite double avec un écoulement fétide par les deux oreilles, du gonflement et de la rougeur au niveau de l'apophyse mastoïde. Pas de raideur de la nuque. Apathie toujours plus marquée; respiration profonde manifeste.

3.6. Respiration profonde nettement accusée; état presque comateux.

Une ponction lombaire montre une pression modérément élevée (30 c.); le liquide oscille librement au cours de la respiration ou de la compression des jugulaires. Le liquide lombaire ne donne pas les réactions de l'albumine; 1 globule rouge et 1 globule blanc par c.c.

Fond des yeux: la papille, qui n'offre pas de protrusion, a des limites peu nettes; ni hémorragie, ni rétinite.

4.6. Mort de type urémique.

Autopsie (Dr I. BEHRING):

Le corps est celui d'un jeune homme pâle et de petite taille. Phénomènes cadavériques usuels. Tuméfactions manifestes des épiphyses costales. Tuméfaction tout aussi manifeste de l'épiphyse inférieure des os de l'avant-bras et de la limite épiphysaire inférieure des tibias; incurvation modérée des jambes, à convexité dirigée en avant et en dehors, surtout marquée du côté gauche.

Le crâne est manifestement épaissi; on s'en aperçoit surtout au niveau de la table interne de la calotte crânienne, là où les sillons vasculaires sont nettement accusés. Pas de déformation caractéristique du crâne. La dure-mère et la pie-mère n'offrent pas de modifications. En évidant au ciseau le toit de la caisse du tympan, on constate que l'os présente une consistance normale. A l'œil nu, le contenu de la caisse est gélatineux, mais non purulent. Pas de modifications du côté du cerveau.

A l'ouverture des cavités viscérales, on est frappé par une forte odeur urineuse. Cœur, poumons, foie et rate ne présentent aucune altération pouvant avoir un intérêt anatomo-pathologique. Le corps thyroïde offre une constitution macroscopique normale; son poids est de 12.5 gr. A la dissection, on ne retrouve que

deux glandules parathyroïdiennes, une de chaque côté. Elles pèsent l'une et l'autre 13 mgr. Le thymus est fortement atrophié; le parenchyme offre une apparence surtout grasseuse; le poids est de 4 gr. L'hypophyse pèse 400 mgr. Les capsules surrénales sont macroscopiquement normales; elles pèsent respectivement 4 et 6 gr.

Les reins sont enlevés en bloc avec la vessie et les voies urinaires. A l'autopsie, on ne constate pas de phimosis. Dans la portion prostatique de l'urèthre — attachant à l'ensemble de la pièce — on ne trouve ni altérations, ni obstacle mécanique. La prostate est de constitution normale. La vessie contient une quantité modérée d'urine trouble, floconneuse. La muqueuse vésicale est unie, exempte d'hémorragies. Il ne semble pas exister d'hypertrophie bien nette du muscle vésical et l'on ne constate pas d'exagération des trabécules. Pas de diverticules. L'embouchure des uretères est dilatée au point d'avoir 15 mm. de diamètre environ. Les uretères sont sinueux et dilatés; ils atteignent presque le volume d'une anse de l'intestin grêle. Les bassinets, également dilatés, dépassent le volume d'un œuf d'oie; de même que les uretères, ils contiennent une urine floconneuse et purulente. Les calices du bassinets sont élargis et sacculaires; ils empiètent de chaque côté sur le parenchyme rénal au point qu'il ne reste plus de ce dernier qu'une très mince couche corticale. La muqueuse du bassinets est assez pâle, mais en somme non altérée. Pas de concrétions. La surface de coupe du parenchyme est d'un gris sale opaque; on n'y découvre aucune trace de la constitution originelle. La surface de coupe de la zone corticale est saillante. Les capsules rénales se détachent facilement des deux côtés et laissent à nu un parenchyme uni.

*Examen histo-pathologique de l'épiphyse tibiale inférieure gauche, du corps thyroïde, des glandules parathyroïdiennes et des reins (Dr I. BEHRING).*

L'examen histo-pathologique portant sur la limite de l'épiphyse inférieure au tibia ne fournit aucune donnée permettant de supposer que les altérations soient de nature rachitique. Pas d'élargissement de la zone de prolifération cartilagineuse, dans laquelle les cellules cartilagineuses montrent leur tendance normale à s'ordonner en colonnes. La vascularisation du cartilage est assurée par des canaux médullaires cartilagineux disposés de la manière usuelle. La zone de calcification est étroite, mais n'a point partout la netteté d'une simple ligne. Pas trace de bordures ou de dépôts ostéoïdes. Le tissu spongieux de la métaphyse a l'apparence d'un os normal; peut-être est-il légèrement atrophique. Les images histologiques ne fournissent aucun argu-



Fig. 3.

ment en faveur soit d'un processus rachitique, soit d'une chondrodystrophie, mais elles ressemblent de fort près aux images d'une épiphyse normale, bien qu'avec un cachet hypoplasique.



Le corps thyroïde montre un tissu thyroïdien extrêmement riche en substance colloïde; les follicules de dimensions moyennes, sont pourvus d'un épithélium cubique bas et remplis d'une substance colloïde homogène et modérément épaisse.

Les glandules parathyroïdiennes sont normales; en tout cas, elles ne sont pas hypoplasées.

L'examen microscopique des reins montre un grand nombre de glomérules petits et atrophiés, ayant partiellement subi la transformation hyaline. Il existe aussi de nombreux glomérules offrant de grandes dimensions et une hypertrophie de compensation. Une partie des canaux urinifères est simplement atrophiée; mais dans ces canaux on trouve aussi de nombreux segments hypertrophiés. Le tissu conjonctif interstitiel est augmenté. Il existe, à un certain degré, une infiltration de cellules rondes dans le tissu conjonctif sous-épithélial des bassinets; par contre, on n'en trouve que des traces dans le tissu rénal en général.<sup>1</sup>

L'affection rénale qui, suivant l'opinion de presque tous les auteurs, jouerait le rôle le plus essentiel dans la pathogénie de ce soi-disant rachitisme rénal est, le plus souvent, une néphrite chronique interstitielle d'étiologie inconnue. Dans un petit nombre de cas on a signalé, au niveau des reins, d'autres altérations; les plus communes semblaient témoigner une infection des voies urinaires ou bien étaient représentées par une malformation soit des reins, soit des voies urinaires (MAZZEO (31), MILLER (32), PORTER (40) &c...). De toute façon il existe une insuffisance rénale qui, tôt ou tard — et au plus tard vers la fin de la seconde période décennale de l'existence — aboutit à la mort par urémie. Dans le fait que nous venons de décrire — si l'on en juge par l'anamnèse — il y avait dès l'âge de deux ans une insuffisance rénale relative qui, après environ quinze ans de maladie, entraîna la mort par urémie. Les constatations de l'autopsie tendent à démontrer la présence d'un obstacle le long des voies urinaires; en tout cas, la dilatation considérable des uretères et de leurs orifices s'expliquerait ainsi facilement. Il semble même que

<sup>1</sup> Je tiens à exprimer ici au Dr I. BEHRING et au Dr G. RUNSTRÖM ma plus vive gratitude pour l'empressement qu'ils ont mis à exécuter les recherches de leur compétence, recherches qui étaient du reste indispensables pour l'intelligence de ce fait.

cet obstacle ait occupé l'urèthre; il n'était pourtant pas tellement prononcé que le cystoscope usuel pour adultes n'ait pu le franchir. A ce propos, les cas de phimosis avec hydronéphrose qu'a décrits HEINRICHSORFF (18) méritent de retenir notre attention. Cet auteur fait observer qu'au moment où les altérations secondaires des voies urinaires et des reins aboutissent à la mort par urémie le phimosis peut s'être déjà corrigé spontanément. On a récemment publié en Russie des exemples d'hydronéphrose et de dilatation considérable des uretères, dans lesquels on ne découvrit aucun obstacle. En pareil cas, SADYKOWA (41) propose comme étiologie vraisemblable un trouble de l'innervation vésicale. Dans notre observation l'hypothèse d'un phimosis déjà guéri ou d'une malformation uréthrale a contre elle le fait qu'on ne découvrit aucune hypertrophie notable du muscle vésical. Quant à un trouble nerveux, il paraît fort invraisemblable, puisqu'il n'existait en somme aucun symptôme provenant du système nerveux central. Bref, les constatations faites dans ce cas particulier ne me semblent guère permettre de résoudre avec certitude la question étiologique.

Deux traits caractéristiques de la maladie chez notre patient furent les valeurs du calcium et du phosphore que fournirent les examens du sang. Etant donné les valeurs fort basses qu'on a presque toujours rencontrées pour le calcium du sang, on pourrait s'attendre à ce que la tétanie soit une complication fréquente. Ce n'est pourtant point le cas. PARSON (36) cite la tétanie comme une complication bien connue, mais rare; c'est absolument l'inverse de ce qui s'observe avec la maladie de HERTER ou le «rachitisme coeliaque»; dans cette affection la tétanie est un symptôme habituel. La littérature médicale à ma portée ne mentionne aucun fait de rachitisme rénal s'accompagnant d'une tétanie indéniable. L'explication de cette particularité se trouve peut-être dans l'acideose concomitante, laquelle, en relevant le taux du calcium dissocié, s'opposerait à l'apparition de la tétanie (GYÖRGY) (17). Les valeurs de l'excitabilité électrique sont très rarement indiquées et nulle part elles n'offrent des modifications telles qu'on

puisse les qualifier de pathologiques. Des valeurs normales certaines chez des individus ayant dépassé la période de l'enfance sont particulièrement rares dans la littérature médicale, mais, d'après HENDRIKSEN (19), elles semblent inférieures à celles qu'on a établies pour les enfants. Toutefois des valeurs aussi basses que celles qui ont été obtenues chez notre patient, notamment pour la contraction d'ouverture au cathode, doivent être considérées comme sûrement pathologiques et justifient le diagnostic de tétanie latente. Mais si, en dépit de ces résultats, les signes évidents d'une tétanie ne se montrent pas spontanément ou ne peuvent être provoqués par l'hyperventilation, il faut l'expliquer par une acidose extrêmement élevée (voir le tableau).

En ce qui concerne le nanisme et les altérations squelettiques, la description que nous avons donnée plus haut concorde parfaitement avec celle de nombreux faits déjà publiés. Il est intéressant de noter que les symptômes rappelant le rachitisme apparurent au cours d'une période d'accroissement assez normal de la taille. Cliniquement, les altérations osseuses présentent la plus grande ressemblance avec le rachitisme, mais — ainsi que plusieurs auteurs l'ont signalé (MITCHELL (33), entre autres) — elles offrent en radiographie et en anatomo-pathologie des formes différentes de celles du rachitisme. La pathogénie du rachitisme rénal ne peut être encore regardée comme entièrement élucidée, mais beaucoup d'observateurs (MITCHELL, par exemple) (32) estiment que le trouble engendré par l'insuffisance rénale dans l'élimination du phosphore, trouble qui dans cette maladie est constant, représente la cause des lésions du squelette.

#### Indications bibliographiques.

1. ASHCROFT, G. V., Jour. of Bone and Joint Surg. 24, 1926, sid. 279.
2. BARBER, H., The Brit. Med. Jour. 2, 1913, sid. 1204.
3. —, Lancet 1, 1918, sid. 142.
4. —, Lancet 98, I, 1920, sid. 18.
5. —, Quart. Jour. of Med. 14, 1921, sid. 205.

6. BOYD, G. L., COURTBEY, A. M., MACLACHLAN, I. F., *Am. Jour. Dis. Child.* 32. 1926, sid. 29.
7. DENIS, W., HOBSON, S., *Jour. Biol. Chem.* 55. 1923, sid. 183.
8. FAIRBANKS, H. A. T., *Proc. Roy. Soc. Med. Sect. Surg.* 14. 1920, sid. 20.
9. FEILING, A., HOLYOAK, W. L., *Proc. Roy. Soc. Med. Clin. Sect.* 15. 1921, sid. 1.
10. FINKELDEY, W., *Centralbl. f. Allg. Pathol. Pathol. Anat. Erg. heft.* Bd 48, sid. 319.
11. FLETCHER, H. M., *Proc. Roy. Soc. Med. Sect. Dis. Child.* IV. 1911, sid. 95.
12. —, *Proc. Roy. Soc. Med. Sect. Dis. Child.* 13. 1920, sid. 118.
13. FREUDENBERG, E., GYÖRGY, P., *Münch. Med. Wschr.* 69. 1922, sid. 422.
14. GOETSCH, E., *Abts' Pediatrics.* 4. 1914, sid. 757.
15. GOODHART, J. F., *Cyclop. of the Dis. of Child. Keating.* III. 1890, sid. 555.
16. GYÖRGY, P., BREHME, TH., BRANDY, M. B., *Jb. Kinderheilk.* 1927, sid. 178.
17. GYÖRGY, P., *Jb. Kinderheilk.* 1928, sid. 266.
18. HEINRICHSDORFF, P., *Mitteil. aus d. Grenzgeb. Med. Chir.* 24. 1912.
19. HENDRIKSEN, V., *Spasmophilie og Epilepsie.* København 1928. Levin & Munksgaard.
20. HERTZ, W., *Zschr. Kinderheilk.* 48. 1929, sid. 561.
21. HESS, A. F., *Rickets, Osteomalacia and Tetany.* Lea & Febiger. Philadelphia 1929.
22. HUNT, F. C., *Am. Jour. Dis. Child.* 34. 1927, sid. 234.
23. HUTINEL, V., *Gaz. d. Hopitaux.* 85. 1912, sid. 27.
24. JACOB, P., DURAND, *Gaz. d. Hopitaux.* 94. 1921, sid. 709.
25. KLERCKER, O. KJ., ODIN, M., *Acta Paediatrica.* 5. 1925, sid. 79.
26. LATHROP, F. W., *Arch. Int. Med.* 36. 1926, sid. 612.
27. LOOSER, E., *Deutsche Zschr. f. Chir.* 152. 1920, sid. 210.
28. —, *Lehrb. d. Roentgendiagnostik.* Herausg. H. R. Schinz, W. Baensch, E. Friedl. Zweite Aufl. 1928, sid. 212.
29. LUCAS, R. C., *Lancet* 1883.
30. MARRIOT, W. M., HOWLAND, J., *Arch. Int. Med.* 18. 1916, sid. 708.
31. MAZZEO, A., *ref. Mschr. f. Kinderheilk.* 48. 1930, sid. 186.
32. MILLER, R., *Proc. Roy. Soc. Med. Sect. Dis. Child.* 5. 1912, sid. 581.
33. MITCHELL, A., *Graeme Acta Paediatrica.* 11. 1930.
34. OGILVIE, W. H., *Proc. Roy. Soc. Med. Sect. Orthoped.* 16. 1923, sid. 51.
35. PARSON, L., *Brit. Med. Jour.* 2. 1911, sid. 481.
36. —, *Arch. Dis. Childhood.* 2. 1927, sid. 1.

37. PATERSON, D. H., *Proc. Roy. Med. Sect. Dis. Child.* 13. 1920, sid. 107.
38. —, *Brit. Jour. Child. Dis.* 18. 1921, sid. 186.
39. —, *Lancet*, 100. 1922. I, sid. 944.
40. PORTER, L., *Arch. Ped.* 32. 1915, sid. 85.
41. SADYKOWA, I. N., *ref. Mschr. Kinderheilk.* 19. 1931, sid. 84.
42. SCHOENTHAL, P. G., BURPEE, C., *Am. Jour. Dis. Child.* 39. 1930, sid. 517.
43. SHIPLEY, P. G., PARK, E. A., MCCOLLUM, E. A., SIMMONDS, N., *Am. Jour. Dis. Child.* 23. 1922, sid. 91.
44. SUTHERLAND, G. A., *Proc. Roy. Soc. Med. Sect. Dis. Child.* 5. 1912, sid. 1912.
45. WESSELOW, O. L. V., *Quart. Jour. Med.* 16. 1923, sid. 341.
46. ZUNDEL, C. E., *Proc. Roy. Soc. Med. Sect. Dis. Child.* 7. 1913, sid. 1.

**Ergänzende Mitteilung zur Arbeit »Die Tuberkulinpflasterprobe etc.« in Vol. X dieser Zeitschrift.**

Von

**NILS MALMBERG**, Stockholm.

In Vol. X, S. 433 dieser Zeitschrift hat Verf. zusammen mit B. FROMM über Versuche mit einer Modifikation der perkutanen Tuberkulinprobe berichtet, wobei das Tuberkulin der Pflastermasse beigemischt wird. Wie dort im Detail beschrieben ist, wird diese Tuberkulinprobe in der Weise ausgeführt, dass man einen ca. 1 cm<sup>2</sup> grossen Pflasterlappen, der ungefähr 1 Tropfen Tuberkulin enthält, auf die Brusthaut appliziert, und ausserdem ein gleich grosses Kontrollheftpflaster, das gleich stark eingedunstetes Substrat für die Tuberkulindarstellung enthält, also frei ist von spezifischen Substanzen. —

Bei fortgesetzter Erprobung des nunmehr bei der A. B. Astra in Södertälje fabrikmässig dargestellten Tuberkulinheftpflasters bestätigte es sich weiter, dass diese Heftpflasterprobe die gewöhnlichen kutanen und perkutanen Proben nicht selten an Empfindlichkeit übertrifft, ferner, dass für die Deutung der Probe lästige Pseudoreaktionen sehr selten vorkommen und schliesslich, dass die Klebfähigkeit des Pflasters vollständig zufriedenstellend ist.

Bei Publizierung der oben erwähnten Untersuchungen war es uns nicht bekannt, dass schon früher Versuche mit Beimischung von Tuberkulin zu einer Pflastermasse behufs Ausführung von Perkutanproben gemacht worden waren. — Prof. Moro war so freundlich uns mitzuteilen, dass er schon im Jahre 1908, Sitzungsber. d. Münch. Gesellsch. f. Kinderheil-

kunde vom 21. Febr., und 1909 in »Klinische Ergebnisse der perkutanen Tuberkulinreaktion« Versuche publiziert hatte, die vorgenommen worden waren, um perkutane Tuberkulinreaktion nach Applikation eines Tuberkulinpflasters auf die Haut zu erhalten. Er sagt hierüber: »Die Pflasterreaktion zeigte zwar absolute Übereinstimmung mit der Salbenreaktion, jedoch habe ich selbst von der weiteren Anwendung der Methode aus technischen Gründen — (bei der erforderlichen Tuberkulinkonzentration des Pflasters war die Klebefähigkeit zu gering) — vorläufig Abstand genommen.« —

Wie oben hervorgehoben ist, waren uns diese Versuche bei der Ausarbeitung unserer Tuberkulinpflasterprobe vollständig unbekannt und fanden sich in den sonst ausführlichen Publikationen über Modifikationen der Tuberkulinproben, die wir vor Publikation unserer Untersuchung durchgesehen hatten, nicht erwähnt.

## **The Proceedings of the Pædiatric Association of the South of Sweden.**

Edited by

**GRETA MUHL,**

Secretary to the Association.

**Meeting May 9th, 1929, at the Children's Hospital, Gothenburg.**

### **1. Wallgren: Two cases of subacute hepatitis.**

Case no. I. A 14-years old boy was taken ill in Dec. 1927 with jaundice, decolorized stools and dark urine. The jaundice did not begin to decrease until in April 1928, and has never entirely disappeared. When examined in June 1928 the patient showed moderate icterus, abundant urobilin and a small amount of bilirubin in the strongly fluorescent, somewhat dark urine. The stools were now of normal color. The liver reached one fingerbreadth below the costal arch. The spleen was not enlarged. Normal blood count. The blood corpuscle resistance not lower than normal. Wassermann neg. Treatment: low protein diet, confinement to bed, regulating of bowel movement. Subsequently the boy was examined about once a month. The condition became at first better and better; increase in weight. Now and then exacerbations of the jaundice, especially in connection with common infections; with dark urine, sometimes pain in the region of the liver, and fever. Occasionally signs of hemorrhagic diathesis: bleeding from the gums, disposition for epistaxis. The liver decreased gradually in size and reaches now two fingerbreadths above the costal arch. No ascites. Nothing abnormal in the blood picture. In Febr. diabetes also set in with great loss of weight. With insulin therapy, then commenced, the symptoms have gradually subsided. I have considered this case as having originally been an epidemic hepatitis (icterus catarrhalis), which has not lead to a »restitutio ad integrum», but



instead caused a partial cicatrization of the liver with atrophy, and, as a symptom of stasis, enlargement of the spleen. The diabetes must be considered as a disturbance of the pancreas, an indirect consequence of the liver disease.

Case no. 2. During an epidemic of icterus catarrhalis in Febr., 1926, a 14-years old boy fell ill with jaundice, which did not subside until after about a month and a half. The symptoms corresponded with those of icterus catarrhalis, and the disease was recognized as such by the attending doctor. The jaundice never disappeared entirely, flamed up occasionally with temporary darkening of the urine, sometimes pain in the region of the liver, and fever. When examined in Aug. 1926 the liver was reduced, the spleen immense, no ascites. Slight jaundice. In the somewhat dark urine a great deal of urobilin, very little bilirubin. The blood picture was without pathological changes. Wassermann neg. The disease was considered to be a liver cirrhosis beginning after a not quite cured epidemic hepatitis. Hardly two months later the boy died of hemorrhage from a bursted oesophageal varix. The liver was roughly granulated, very fibrous, cirrhotic, weighed 800 grams. The spleen firm, immense in size.

## 2. Wallgren: Symptomatic asthma in a case of bronchial gland tuberculosis.

A 4-years old boy, whose mother suffers from consumption, has often been troubled with a cough ever since the autumn of 1928. In March 1929 a new period of coughing set in; this time with fever and expiratory dyspnea. When the boy was examined his illness was diagnosed as asthma. Admitted to the hospital for observation. Positive tuberculin reaction. Roentgen-ray examination: »Localized emphysema in the lower half of the right lung with lowering of the diaphragm on this side. Upwards the emphysema is bounded by a bandshaped shadow, which has a lower sharp and an upper more diffuse border. In the right hilum is a definitely limited area, probably an enlarged lymph gland. The left lung parenchyma shows no pathology. During inspiration the cardiac shadow and mediastinum move towards the right, during expiration back to their normal position.» Physical findings: »Slight dullness over the upper half of the right lung anteriorly, increased resonance over the lower half. Over the whole right lung greatly diminished breath sounds. Numerous moist rales from both sides.» In connection with common infections, exacerbation of the stridor, which then assumes an almost typical character. Between times fairly free from symptoms, but the pathological physical findings remain as be-

fore. No increase of eosinophil cells in the blood. The disease was interpreted as a tuberculosis of the bronchial glands with compression of the right primary bronchus, pressing this together, and thus causing expiratory stridor. Two almost identical cases have been observed at the hospital earlier; when the broncho-stenosis disappeared, the asthmatic symptoms also ceased.

**3. Wallgren: Erythema nodosum with negative tuberculin reaction.**

A 4-years old girl was taken ill in the middle of March with symptoms of a »cold». On the 23rd of March erythema nodosum. When admitted to the hospital, the 26th of March, her temperature was 38,5° C. High sedimentation index of the red blood corpuscles. Roentgen-ray examination showed an increased density in the retrocardiac region. Otherwise no pathological findings. Tuberculin reaction with as much as 10 mgm. of tuberculin negative. She had been exposed to tuberculous contagion on 3 occasions, viz. the 24th of Jan., and the 3rd and 5th of Febr., 1929, that is 5—7 weeks before the onset of the prodromal symptoms. This is the 7th of all the children with erythema nodosum observed in the Göteborg Children's Hospital, who did not react to 3—10 mgm. of tuberculin. As late as two and a quarter years afterwards 2 of them still gave negative tuberculin reactions. (See LAGERGREN; American Review of Tub. Vol. 19, 1929). During the same period about 350 children were observed with erythema nodosum, who were highly sensitive to tuberculin. In 5 of the 6 earlier cases of tuberculin negative erythema nodosum there had been an indubitable source of tuberculous infection in the immediate environment of the child. This possibility of tuberculous infections reminds us again of the possible connection with tuberculosis, which we should be able to exclude by the negative tuberculin reaction. If there does exist any connection between tuberculosis and erythema nodosum in these cases, it is at any rate entirely obscure and unexplainable.

**Nicolai Johannsen: Contribution to the discussion of Wallgren's case of erythema nodosum with negative tuberculin reaction.**

During the last few years I have through a succession of interesting cases of erythema nodosum become interested in the old problem of the etiology of this disease. I have seen 4 cases of erythema nodosum with negative tuberculin tests and I shall give an account of a couple of them which seem to me of special interest.

The first case was that of a 4-years old girl, whom I had under treatment for a bronchitis during the fall of 1924, and because of circumstances, then present, I felt myself obliged to make a tuberculin test (a von Pirquet test and a percutaneous test according to Hamburger). Both of the tests were negative. The child recovered. She had always been well with the exception of pertussis and oxiuriasis. No heredity for, nor known exposition to tuberculosis.

In the spring of 1925 the girl fell ill and I treated her for an absolutely typical erythema nodosum, with fever and typical efflorescences on her arms and legs. On examination she had no symptoms suggesting a tuberculous disease. Tuberculin tests with up to 1 mgm. of tuberculin gave a negative result. She became well after a for erythema common course of illness and remained well until the spring of 1927, 2 years later. Then I vaccinated her against smallpox. After a week she was inspected as usual and then had ordinary pustules and a slight rise of temperature. A few days afterwards she fell ill for the second time in a typical erythema nodosum with fever and typical efflorescences on arms and legs. Not even this time any symptoms suggesting tuberculosis could be found, and tuberculin tests with up to 3 mgm. of tuberculin intracutaneously were negative. After a course of illness without complications she became well, and I have seen her on a later occasion and then found her subjectively well and objectively without symptoms of illness.

The second case was that of a 6-year old girl, who also had no heredity for tuberculosis. Exposition to tuberculosis could not be excluded but was not ascertained. She had been treated on earlier occasions for complaints (influenza, pyelitis, rickets), which had nothing to do with this discussion. I vaccinated her in the spring of 1928. On inspection she had large vaccin pustules and fever. In the evening of the same day she had an eruption of varicellae (her sister had varicellae a little more than two weeks later). Few days afterwards she had numerous, typical erythema nodosum efflorescences on both legs. Fever. At the same time tonsillitis was discovered with membranes which necessitated the taking of smears for diphtheria tests. The erythema nodosum ran a commonplace course. No symptoms at all suggestive of tuberculosis. Tuberculin tests with up to 3 mgm. of tuberculin intracutaneously were negative. I have seen the girl again in 1929; she is well both subjectively and objectively.

As far as the expression »tuberculin negative» can be considered equivalent in meaning with that of »free from tubercu-

losis», the cases of tuberculin negative erythema nodosum constitute the basis for those conceptions of this disease as being an anaphylactic reaction, which, to be sure, in children is usually connected with allergic phenomena in the course of a tuberculous infection, but which also can occur without such infection, as a result of some other infection, for instance: vaccination fever, (varicellae?, angina?). It is not inconceivable that the symptoms from the joints in the acute rheumatic diseases could be interpreted as anaphylactic processes, and it seems to me, that it might be possible, by these speculations on the cases of tuberculin negative erythema nodosum and some other observations, to bridge the differences between the obviously irreconcilable conceptions, of which one — generally adopted by the pediatricians — sees in erythema nodosum a tuberculous infection, and the other — represented by the majority of internists and working on the old observation, that erythema nodosum in adults often occurs in connection with rheumatic diseases — is of the opinion that erythema nodosum is a rheumatic disease.

#### **4. Belfrage: Case of cow's milk idiosyncrasy.**

A 10-months old male child. The mother and a 3-years old sister suffer from eczema. The boy was breastfed. During the first week of life he was given a small amount of cow's milk mixture, which caused a couple of severe attacks of vomiting. At the age of about 1 month he again received a small amount of cow's milk mixture with the same effect. Subsequently he has had severe vomitings every time a trial was made with cow's milk diet, and after the age of 3 months he has also had asthmatic attacks. Every attempt to desensitize him by administering diminutive, slowly increased amounts of excessively diluted cow's milk has been unsuccessful. Goat's milk had the same effect. The boy has therefore been fed exclusively on breast milk, and after the age of 9 months on other foods exempt from cow's milk. Since he was 3 months old he has had eczema on arms and face. His skin is exceedingly sensitive to cow's milk. One drop of it on the intact skin causes after a few minutes an urticarial papule and an attack of asthma.

#### **Nicolai Johannsen: Contribution to the discussion of Belfrage's case of cow's milk idiosyncrasy.**

About a month ago I was hastily called one afternoon to a 6 months old boy, who had suddenly become very ill with vomiting; he had become cold and lifeless. When I arrived I saw a

large well nutreated child, who looked deathly pale and in a state of collapse; cold sweat, subnormal temperature, incoordinated eye movements, weak pulse. During my examination the child had another vomiting spell, and after this he became better. When I managed to get a more thorough history of the case, I found that the boy, who was breastfed, had a month earlier had a similar attack, though not quite so severe. He had just before the attack been given a small spoonful of whipped cream »by way of experiment». Now the mother had thought the child old enough to begin with a little other food besides the breast milk, and she had that afternoon given him a teaspoonful of a gruel made of rusks and equal parts of milk and water. The boy did not want to take the food and probably did not swallow much of the first teaspoonful. He drew back, and seemed to »shudder», so the mother gave up the attempt. A short while afterwards he was taken sick. The examination of the child was without further result in addition to the above related. I consider the case to be that of a congenital cow's milk idiosyncrasy. I have not as yet been able to persuade the mother to try any kind of desensitization.

#### **Belfrage: Tuberculoma cerebri.**

An 8  $\frac{1}{2}$  years old boy was treated at the Göteborg Children's Hospital in 1924 for a tuberculous pleurisy and several other tuberculous manifestations. During his stay at the hospital he suddenly had an attack of convulsions with subsequent, temporary, rightsided hemiplegia. Lumbar puncture: Pandy pos., 6 mononuclear cells per cc. Wassermann neg. Ataxia in arms and legs, spastic-ataxic gait, Remberg pos. Babinski pos. Bilateral choked disks. Indistinct speech. Roentgen-ray examination of the skull showed no pathology. After a month gradually progressing improvement and after several months almost free from symptoms. The nervous symptoms we interpreted as manifestations of a tuberculoma cerebri. Subsequently the boy has been roentgen examined once a year in order to get this diagnosis ascertained in the form of an intracerebral calcification. In the year of 1926 no pathology. In the year of 1927, 3 years after the acute attack, the roentgenogram showed exactly in the median plane and just between the right and left coronal sutures a couple of concrete areas of the size of a grain of rice, lying about 3 and 5 cm. from the skullcap. The next year, 1928, these areas appeared much more distinctly and this year, they are distinctly calcified, and around the lower one is seen a vaguely distinguish-

able circular formation of the size of a grain of rice. The only clinical symptom remaining is a slight atrophy of the optical nerves with some impairment of the sight. The later course of the disease can be considered as having corroborated the diagnosis of tuberculoma cerebri made in 1924.

**5. Albin Landau: Case of mediastinal pleurisy.**

The patient, a 5-years old boy, was treated a year ago, in May 1928 at the Göteborg Children's Hospital for tuberculosis of the bronchial glands. In August the same year he had scarlet fever. Since New Year 1929 subfebrile temperature. Was admitted again in the middle of January 1929. From the hospital journal: General condition good. No dyspnoe, nor cyanosis. Right lung: lower half very marked dullness and weakened breath sounds, no rales. Heart: left boundary 7 cm. Clear tones. Medial, basal thoracocentesis on the right side gave a few cc.s of clear, yellow, serous exudate, which contained equal numbers of mono- and polynuclear cells. No growth on cultures. Guineapig test neg. Roentgen-ray examination showed a typical triangular shadow in the right mediastinal angle and a slight displacement of the cardiac shadow to the left.

The illness has progressed favourably. No fever since the beginning of March. Sedimentation rate by Linzenmeier's micro-method has decreased from 36 mm. to 15 mm. The auscultatory findings have changed, the dullness has increased in intensity and extension, and in a small basal area bronchial breathing and several small, hard rales are now heard. A new X-ray examination shows a decided lessening of the triangular shadow's intensity, but in it, just outside of its mediastinal edge, is now seen a smaller, denser shadow corresponding to the area, where bronchial breathing is heard.

Most probably we have here, besides the pleuritis, also a primary lung process, most likely of tuberculous nature, which through irritation of the adjoining pleural area, has given rise to a circumscribed exudate. The most common form of such circumscribed exudates is the interlobar pleurisy, which usually appears in early cases of tuberculosis through irritation from the adjoining primary focus. The mediastinal pleurisy we see in this case is a considerably rarer localisation and therefore noteworthy.

**6. Nicolai Johannsen: A couple of cases of urinary calculi in children.**

The occurrence of urinary calculi seems to vary exceedingly in different countries. According to many authors the develop-

ment of stones is very common in children in the more southerly European countries, according to some statisticians these even constitute half or quarter of all cases. An Italian collection by CIVALE<sup>1</sup>, comprising 5900 cases of urinary stones, shows that 45 % of the cases are children under 15 years of age.

V. BOKAY Jr.<sup>2</sup> has succeeded in collecting in Hungary 1836 cases of calculi in children under 15 years of age; this would be absolutely inconceivable in our country. According to BOKAY's collection the 2—6 year-olds make up by far the largest contingent of these cases (1103). How much the occurrence of calculi in children is confined to the surroundings, (soil, living conditions?) MONTI's investigations show. He points out that in Germany, where kidney stone in children is rare, and where, for instance, scientists such as NÄGGERATH and ECKSTEIN, claim that they have never seen a case of urinary stone in a child, a few sections in Thüringen, (Altenburger Ostkreis and Weida) constitute foci, where kidney stone is common even in children; a circumstance which almost reminds one of the strange way in which goiter is spread.

In Denmark LUDW. CHRISTENSEN has in 1923 only succeeded in collecting 16 cases during 73 years, among the cases in Dronning Louise's Börnehospital. In Sweden stone disease in children is very unusual. PERMAN reports, that during the years 1871—90, 4 children under 10 years of age were treated for kidney stone, and 20 children for bladder stone in all of Sweden's hospitals together. SVEN JOHANSSON, who reports 2 cases of kidney and bladder stone, respectively, in Hygiea, 1921, mentions that during the years 1891—1900, of the 40 cases of kidney stone operated on in Sweden, only one was a child under 15 years of age, and, of 560 cases of bladder stone, only 5 were children under 15 years of age.

Vesical calculi are, as we see, more common than the renal, and girls seem to be decidedly more seldom affected than boys, according to all statistics.

I, myself, have seen 4 cases of lithiasis of the urinary organs in children. One case, that of a 9-years old girl, I described before the Medical Society of Göteborg, at a meeting held at the Children's Hospital in 1924. The patient had been treated at said hospital for an acute hemorrhagic nephritis in 1922. She had then had pains in the left side of her back for quite a long time. Was taken ill with nosocomial scarlatina and transferred to the Epidemic Hospital, still suffering from nephritis. Later

<sup>1</sup> Zeitschrift für Kinderheilkunde 1912.

<sup>2</sup> According to MONTI in GERHARD's Handbuch der Kinderheilkunde.



on during the same year she came back to the Children's Hospital, still having albumin and red blood corpuscles in her urine. In spite of diet and tonsillectomy she remained unimproved in regard to the condition of the urine, when she was discharged later on. Was admitted once more in 1923, because of pains in the left side of her back and nephritic urine, which now also contained leucocytes. Roentgen examination showed in the left renal pelvis a stone about as large as a brown bean, which was extracted by pyelotomy. The patient became thereafter, as far as I can remember, entirely free from symptoms. Since then she has been subjectively free from symptoms, and, in 1928, when I had the opportunity to examine her, I found her perfectly well. In the sample of urine, taken with a catheter, no pathology.

Besides this case, I have in my private practice come into contact with a couple of cases of calculus development in children. The first is a 4-years old girl, to whom I was called on Oct. 28 1927, because she had fallen ill 3 days earlier with moderate fever, apathy and poor appetite. The day before my call she had had an emesis. No pathological stools. The examination gave an entirely negative result with the exception of the urine examination. The urine, which was clear, contained a trace of albumin and in the sediment were some few casts and a moderate number of leucocytes. Diagnosis: Pyelonephritis. She was put on a nephritis diet and given hexamethylentetramine, and was after a few days subjectively better. During the night between the 4th and 5th of Nov., the girl had severe abdominal pains and vomitings. Her mother gave her an enema, but she still complained of abdominal pain and in the morning she vomited. In the forenoon I examined her again and found nothing from the abdomen nor from any other organs (I had a faint notion of an invagination). Subfebrile temperature. In the afternoon and night again severe abdominal pains coming in attacks accompanied by vesical tenesmus, and in the early morning during such an attack with severe straining two small stones were ejected.

With this the illness came to an end; on the 7th of Nov. the urine still contained occasional casts, and on the 15th of the same month nothing pathological was found in it.

On the 15th of Febr. 1928, I had the opportunity to examine the girl again. She had had no new attacks from the urinary tract since the above described occurrence, and in the catheter urine there was nothing abnormal.

The last case was that of a 2-years old boy. He fell ill the



6th of Febr. 1929, with diarrhea. He is reported to have had severe pains in the stomach, he cried out and doubled himself up, and wanted to void very often but very little urine came. No fever. On the 12th, I examined him and found nothing objectively, (the diarrhea had stopped on the 11th of Febr.), except in the urine. In this there was a trace of albumin, a moderate number of red blood corpuscles, rather much amorphous salts, no casts. *Diagnosis:* Albuminuria and haematuria, possibly kidney stone. I asked the mother to observe the urine carefully the next few days.

On the afternoon of the same day the boy again had severe abdominal pains, cried and turned and twisted in bed. These pains discontinued after an hour. In the evening the mother observed several gravel-like grains in the otherwise clear urine. She was unfortunately not thoughtful enough to save this interesting urine. The urine contained as long as a week later traces of albumin and during the first days also a few leucocytes and erythrocytes. Since then the child, whom I have examined later, has been without symptoms.

The two last cases are interesting, in as much as they are, as to their whole symptomatic course, absolute school cases of kidney stone disease, such as we know it in adults, and it is only because of the disease's rareness in children, that so many other diseases were first taken into consideration before the stone spontaneously showed the correct one.

**7. Eckerström: Acute leukaemia with remarkable course in 2 1/2-years old girl.**

In the summer of 1928, 8 months before admission to the Göteborg Children's Hospital, a tumor of the spleen and anaemia had been diagnosed. After treatment with iron during a few months these symptoms were said to have disappeared, and the girl was in a good general condition without any subjective inconvenience, when her splenic tumor was observed in the surgical department, where she was being examined on the 4th of Febr. for some soreness in one leg. The girl was admitted to the medical department of the hospital. She was in a fairly good general condition, no obvious enlarged lymph nodes; a moderate number of subcutaneous hemorrhages of somewhat earlier date, and an enormous splenic tumor. Moderately enlarged liver. Bleeding time greatly increased. Absolute (30,000) and relative (87.5 %) lymphocytosis in the blood, with some degenerated lymphoid cells; moderate anaemia (erythrocytes 3.6 millions, Hg.

60 %) and a moderate thrombopenia. No signs of infection. The possibility of an anaemia was considered, most probably of the Jaksch-Hayem type, or a chronic leukaemia, although no signs of an acute one were found. As there was a possibility of leukaemia, and no contraindications seemed to be present, roentgen-ray treatment was begun. But this had to be discontinued after two treatments, as the anaemia showed signs of progression. The condition became gradually worse and about 2 weeks after admission such symptoms were at hand, that an acute leukaemia now must be considered present. The anaemia progressed, a leucopenia appeared, also signs of a strong haemorrhagic diathesis, ulcerogangrenous involvement of the mouth and throat appeared, and the patient's temperature rose. The superficial lymph nodes became enlarged. The patient died on Febr. 26, three weeks after admission. Pathol. anat. diagnosis: Leukaemia lymphatica.

Whether the splenic tumor, which was ascertained as early as in the summer of 1928, could have been caused by a leukaemia even at that early date, and that the case consequently must be considered as the acute terminal stage of a chronic leukaemia, is hard to give an opinion on. With so few facts in the history of the case, this question must be left open.

**8. Eckerström: A contribution to the knowledge of the normal thrombocyte count in newborns and during the first week of life.**

Research work on the quantitative condition of the blood platelets in infants has been taken up by a long row of authors during the last few years, but the figures obtained have varied exceedingly, probably because of the various methods used and because of their varying degrees of exactness. The reports vary between 40,000 and 600,000 thrombocytes per cmm. Seeing that so relatively different values are reported, it seemed worthwhile to examine the thrombocyte count in a large number of children with a simple and reliable method. As the taking of the blood for the count has been difficult, when working with infants according to earlier used methods, I have made use of the new direct method, which KRISTENSSON has worked out and which is described in detail in the *Acta Med. Scand.* III—IV, 1928. The healthy infants on whom the thrombocyte counts have been made have partly been newborns in the Maternity Hospital of Göteborg, without signs of any disease whatever, partly children admitted to the Göteborg Children's Hospital's med. depart., and finally some children from »Barnavärn». In a preliminary examination in which the same child's thrombocytes were counted at different times of the day,

no certified variations could be found in connection with feedings, variations in bodyweight, or in the time of the day or night. In the 46 examined newborn children the ages varied from 8 hours to 6 days. Some of these children have been followed up during several days, and the thrombocyte counts taken once a day. The average number of thrombocytes in the 15 children examined during the first day of life, is 181,000, rising thereafter during the following days of the first week gradually and steadily, until at the end of the 6th day, the average reaches 257,000. In those children, who have had an icterus neonatorum, the starting out figure was relatively low and showed a rapid increase later. In those cases, where the child was followed up during the 1st—6th day several days in succession, the continual increase also appears.

51 healthy infants older than one week have been examined; the youngest was 8 days, the oldest 12 months old. Blood tests on these children have shown no pathology as regards the red and white blood corpuscles. Most of them have been examined 3 times with a few days interval. The thrombocyte counts lie between 260,000 and 450,000 or on an average between 300- and 420,000, the figure 300,000 is reached in the 2nd or 3rd week of life. The largest variations in the counts, obtained on the same child on different examination days, have not exceeded 10 %.

**9. Nicolai Johannsen: A demonstration of Moll's couveuse arrangement for prematures.**

The regulation of the temperature of weakly infants (prematures, twins, etc.) has always given the pediatrician a great deal of trouble. The methods with which the problem has been solved in the general homes, are, as we all know, technically very imperfect, in that they are unable to produce an even and controllable amount of heat. The weak child, being so dependant on a regular monothermia for its development, an apparatus should be very welcome, which would fill all reasonable demands, in being easy to procure, simple to manage, giving exactly controllable heat production, and at the same time not being a hindrance to the child nor nurse. The »couveuses» do not fill these demands. They are expensive to buy, heavy and unhandy, cannot be easily moved, or lent out to a home. The air the child inhales in the »couveuse» is warm and certainly likely to dry up the child's nasal mucosa. (Couveuses with a special apparatus for moistening the air have been constructed but have not turned out well.) The »couveuse» is also hard to keep tidy and clean.

During a visit to Vienna in 1927 I saw in the Reichsanstalt für »Mutter- und Säuglingsfürsorge« a »Wärmeschürm«, which looked very attractive because of its simpleness, facility of transportation, and reliability. It had been used in the institution since 1918 and had proved to be so serviceable, that no »couveuses« had been used during this time in the institution. In this »Reichsanstalt« quite a large number of weakly and premature children are taken care of.

I have now procured such a »Wärmeschürm« and will here demonstrate it. The apparatus consists of a collapsible metal frame, which is placed in the bed over the child. In the top of the frame are inserted 4 electric glow lamps (two 5 cp. and two 16 cp. bulbs of 15 and 45 Watts resp. for 110 or 220 volts according to the electricity used in the neighborhood). Over the frame a tent of cloth is hung with a celluloid window in one long side. This tent fits closely in to the bottom of the bed all around except at the upper end, where it reaches only to the child's neck, so that the child lies with its head outside of the tent and thus can inhale the fresh air of the room with its temperature and humidity.

In the top of the frame there is an automatic regulating apparatus which turns out the lamps when they have heated the enclosure up to a certain degree. When received from the factory, the apparatus is adapted to turn out the lights at 47° or 48° Celsius. To increase this maximal temperature a screw is turned to the right, and to decrease the temperature it is turned to the left. The apparatus cannot be used for a higher number of degrees than 60°, nor for lower than 37° Celsius. The temperature of the apparatus is kept even with a variation of 2—3° by the lamps' alternating, automatical lighting and extinguishing, in about the same way as in an electric thermostat. A plug in the regulating apparatus must be cleaned for every 200 hours the heating apparatus is used; otherwise there is nothing to be done to the apparatus, after it has been adapted to a temperature, which is suited to the child. The child's temperature is taken 3—4 times daily in the beginning and that of the apparatus regulated accordingly; later the child's temperature does not necessarily have to be taken more than twice daily. In the top of the apparatus is a thermometer to show the temperature in the tent. The whole apparatus can easily be folded together and sent away. It weighs net 4 kg. Its price is 324,40 Austrian shillings (that is ca. 160 Kr. (Swedish), transport additional.

According to Moll the apparatus can also be used to advantage in the treatment of generalized eczema and dermatitis

in infants, who then are placed entirely naked in the tent. Here I can show a temperature chart taken of a case for which the apparatus was used, and on this you can see that the temperature in the tent, after regulation, varied no more than  $\pm 2^\circ$ , and that the child's maximal oscillations of temperature did not exceed  $0,8^\circ$ , usually about  $0,4^\circ$ . During the whole time after the first regulation the apparatus needs no supervision at all. The child's increase in weight and general wellbeing was all that could be wished.

**10. Albin Landau: Demonstration of Linzenmeier's micromethod of determining the erythrocyte sedimentation rate.**

When testing the sedimentation speed in children this micromethod has a great advantage over the macromethods, in that we, with this, need only a very small amount of blood to work with, a slight pinprick in a finger is enough. The reaction is read off in mm.s per hour, the method has been used during the last couple of years at the Göteborg Children's Hospital and our experience of its reliability and usefulness has been very good. It has been used mostly in cases of rheumatic and tuberculous affections, and has there given valuable information concerning the activity of the processes, especially when other clinical symptoms, temperature, pulse, auscultative findings, etc., have become stationary. Of most importance have been the often repeated tests on the same patient, but even the detached tests have been of value and reliable, when sufficient consideration is taken to small miscalculations, which may be present.

Demonstration of a few charts showing results of tests.

**Nicolai Johannsen: Contribution to the discussion of Landau's demonstration of Linzenmeier's micromethod of determining the sedimentation rate.**

I have been using the Linzenmeier microsedimeter in my private practice as well as the Mayorna Children's Home during the past half year and I have found that it to a great extent aids the pediatrician in using Fåhræus' valuable reaction. It is not only, where it is a question of infants, that it is hard to perform a venipuncture. I would like to point out a few practical details as to the technic. It seems to me, that it must affect the sedimentation results considerably, if the prick in the finger is so small that the blood must be pressed out. Probably through the addition of fluid from the tissues much higher sedimentation speed would be obtained than if the blood was allowed to ooze

out spontaneously. Instead of sucking up the citrate and the blood with a tube, I have found it better to let the citrate solution rise by capillary attraction in the pipett, which has been moistened with citrate, and with a finger pressed against the upper end of the pipett, control the rising of the fluid to the lower mark; then move the point of the pipett directly over to the drop of blood on the finger and let the blood rise in the pipett in the same way as the citrate. Usually it is best to hold the pipett a little slantingly. When mixing the citrate and the blood in the ampule, it is also of advantage to regulate the supply of air by holding a finger (or a piece of filter paper) pressed against the end of the pipett, otherwise the whole blood pillar is apt to be sucked up into the ampule, and air bubbles may also come in and spoil the test.

**11. Wallgren: The results of the Calmette vaccination in Göteborg up to date.**

As regards the principles of the vaccination and the method of doing it, I refer to the Journal of the Am. Med. Ass. 1928, Vol. 91, page 1876. Up to date 61 children have been vaccinated, 6 so recently that tuberculin sensitization has not yet ensued. The 55 others have been observed clinically until the allergy has appeared, and all of them have been followed afterwards. 19 of these children have after the vaccination not as yet been exposed to possible contagion and are perfectly healthy. The remaining 36 have spent from 1 to 21 months in their contagious homes. The duration of exposure was in 4 cases 1—3 months, in 7 cases 7—9 months, in 10 cases 10—12 months, in 8 cases 13—18 months, and in 3 cases 19—21 months. In 20 cases the source of infection was the mother, in 12 the father, and in 4 cases some other person. No child has died. The mortality is thus 0. After the inoculation the children have developed normally, and any unfavourable influence on the condition of their health has not been noticeable. None of the children have been ill in any way, that could lead to a suspicion of tuberculosis. All have been X-ray examined, by which in 3 of them abnormally dense hilum shadows were discovered. In one of these cases a pertussis was probably the cause of this, but in both the other cases probably the tuberculous infection. Both of these children were in a good state of health and without clinical symptoms of illness. One of them had been exposed one year, the other half a year. If the insignificant hilum shadows are manifestations of a virulent infection in the bronchial glands,

then this is certainly one with a very slight effect. In estimating the result of this review of the cases, it must be taken into consideration that none of these children have been exposed during their most sensitive age, shortly after birth. They have spent this time in the hospital, admitted for eventual vaccination, and some of them have had to stay there up to  $\frac{1}{2}$  year or more, before the vaccination has taken. The average time in the hospital, during which the children have not been exposed to any virulent contagion, has been 2 months.

## **Zehnter Internationaler Kongress für Psychologie, Kopenhagen, 1932.**

### **Erste Mitteilung.**

1. In Übereinstimmung mit den im Jahre 1929 auf dem IX. Internationalen Kongress für Psychologie in New Haven, U. S. A., gefassten Beschlüssen wird der X. Internationale Kongress für Psychologie in Kopenhagen abgehalten werden. Der Kongress findet von Montag dem 22. bis Sonnabend den 27. August 1932 statt.

S. M. der König von Dänemark hat das Protektorat übernommen.

2. Als aktive Mitglieder des Kongresses können Psychologen und Gelehrte verwandter Wissenschaften teilnehmen. Ausserdem können andere Interessierte einem Teil der Sitzungen des Kongresses als passive Mitglieder beiwohnen.
3. Die Mitgliedsgebühr beträgt für aktive Mitglieder 150 französische Francs, für Damen in ihrer Begleitung 60 Francs und für passive Mitglieder 60 Francs.
4. Die offiziellen Sprachen des Kongresses sind: Deutsch, Englisch, Französisch und Italienisch.
5. Der Kongress wird in Sektionen eingeteilt, der Anzahl und dem Charakter der angemeldeten Mitteilungen entsprechend. Ausserdem hat man die Absicht, einige gemeinsame Symposien mit speziell aufgeforderten Rednern abzuhalten.
6. Während des Kongresses werden die aktiven Teilnehmer mit Damen Gelegenheit zu gesellschaftlichen Zusammenkünften haben. Ebenso wird Sorge dafür getragen, dass die Sehenswürdigkeiten Kopenhagens unter kundiger Leitung besichtigt werden können.

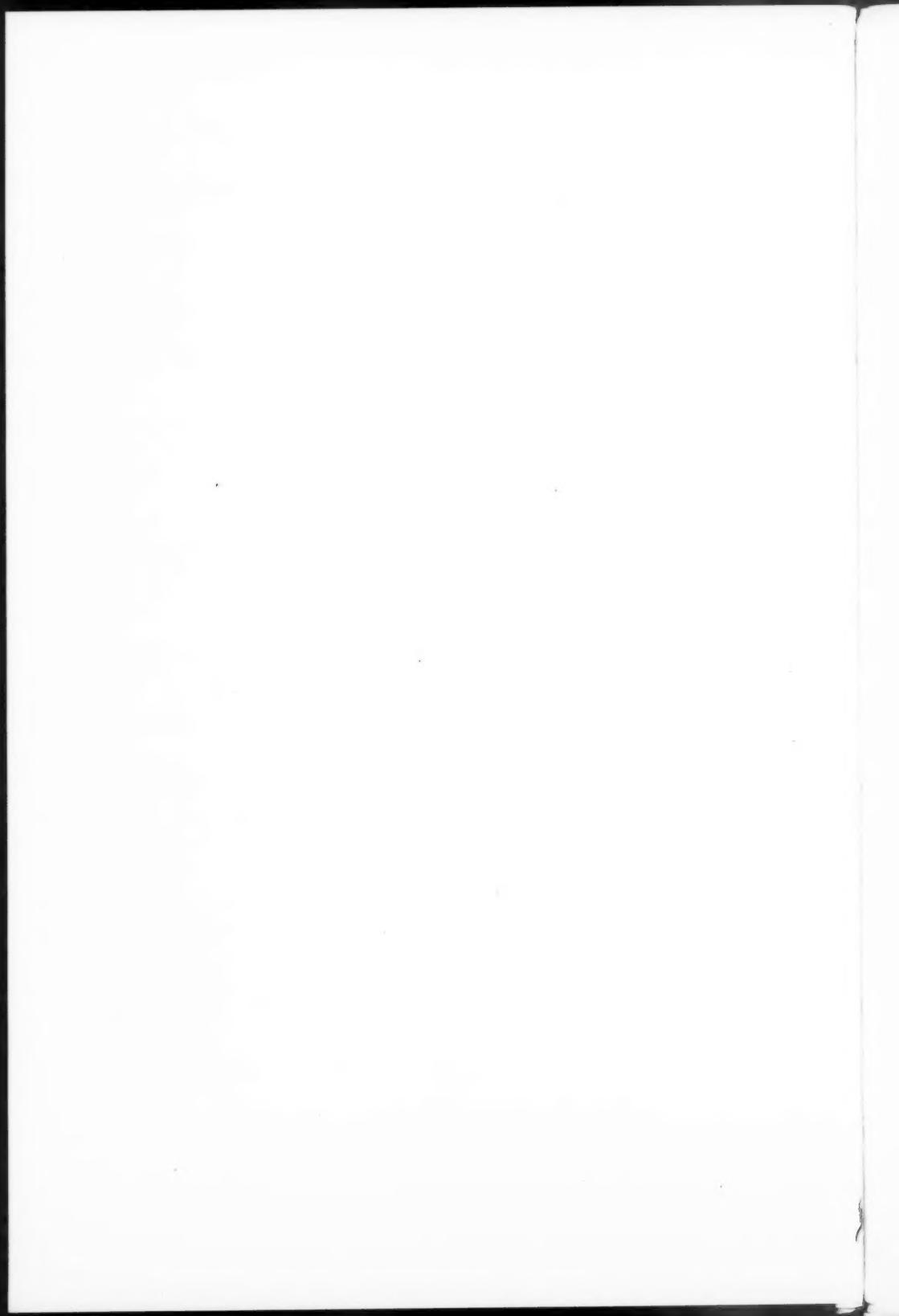


7. Das Reservieren von Zimmer hat American Express Company übernommen.
8. Man beabsichtigt, im Anschluss an den Kopenhagener Kongress Besuchsreisen durch psychologische Institute in umliegenden Ländern zu veranstalten. Dem Kongress-Ausschuss ist die Mitteilung zugegangen, dass Professor Katz, Rostock, im Auftrage der Deutschen Gesellschaft für Psychologie es übernehmen will, die Besichtigungsreisen durch deutsche und österreichische Institute zu ordnen und gern mit jeder gewünschten Auskunft zur Verfügung steht.

Im Namen des Ausschusses:

*Edgar Rubin.*

---



**Acta Chirurgica Scandinavica.** Editorial Board: in Denmark P. N. Hansen, V. Schaldemose; in Finland R. Faltin, A. Krogius; in Norway P. Bull, J. Nicolaysen; in Sweden E. Key (Editor), G. Petré. Subscription: 20 Sw. crowns. Address: Tryckerigatan 2, Stockholm.

**Acta Dermato-Venereologica.** Editorial Board: in Czecho-Slovakia F. Šamberger; in Holland S. Mendes Da Costa; in Norway E. Bruusgaard; in Sweden J. Almkvist (Editor); in Switzerland Ch. Du Bois. Subscription: 25 Sw. crowns. Address: Tryckerigatan 2, Stockholm.

**Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica.** Editorial Board: in Denmark S. A. Gammeltoft; in Finland S. E. Wichmann; in Norway A. Sunde; in Sweden E. Ahlström (Editor). Subscription: 25 Sw. crowns, or \$ 6, or 25 sh. or 25 RM. Address: Allmänna Barnbördshuset, Stockholm 5.

**Acta Medica Scandinavica.** Editorial Board: in Denmark H. I. Bing, K. Faber; in Finland R. Ehrström, F. Saltzman; in Norway P. F. Holst, S. B. Løache; in Sweden I. Holmgren (Editor), H. C. Jacobæus. Subscription: 20 sw. crowns in the scandinavian countries and in England and \$ 6 in other countries. Address: Acta Medica Scand., Stockholm

**Acta Ophthalmologica.** Editorial Board: in Denmark K. K. K. Lundsgaard (Editor), H. Rønne; in Finland E. Enroth, V. Grönholm; in Norway S. Hagen, I. Schlötz; in Sweden F. Ask, J. W. Nordenson. Subscription: 25 Dan. crowns. Address: Løhlsgade 6, Copenhagen.

**Acta Oto-Laryngologica.** Editorial Board: in Denmark E. Schmiegelow; in Finland A. af Forselles; in Holland H. Burger; in Norway V. Uehermann; in Sweden R. Bárány, G. Holmgren (Editor). Subscription: 25 Sw. crowns. Address: Hospital Sabbatsberg, Stockholm.

**Acta Paediatrica.** Editorial Board: in Denmark C. E. Bloch, S. Monrad; in Finland Elis Lövegren, Arvo Vlamp; in Holland E. Gorter, J. Haverschmidt, Cornelia de Lange; in Norway Th. Frølich, C. Looft; in Sweden I. Jundell (Editor), A. Liehtenstein, Wilh. Wernstedt. Subscription: 20 Sw. crowns. Address: Artillerigatan 23, Stockholm.

**Acta Pathologica et Microbiologica Scandinavica.** Editorial Board: in Denmark J. Fibiger, O. Thomsen (Editor); in Finland O. Streng, A. Wallgren; in Norway A. de Besche, F. Harbitz; in Sweden J. Forssman, E. Sjövall. Subscription: 25 Dan. crowns. Address: Frederik den Femtes Vej 11, Copenhagen.

**Acta Radiologica.** Editorial Board: in Denmark H. J. Panner, A. Reyn; in Finland G. A. Wetterstrand; in Holland L. G. Heilbron, N. Voorhoeve; in Norway S. A. Heyerdahl, H. Thue; in Sweden L. Edling, G. Forssell (Editor). Subscription: 25 Sw. crowns. Address: Tryckerigatan 2, Stockholm.

The articles in these Actas are published in English, French or German according to the decision of the author. Each volume comprises 500—600 pages, distributed in 4—6 occasional numbers.

**Acta Ophthalmologica.** Redactores: Fritz Ask, Lund. Albin Dalén, Stockholm. Emil Enroth, Helsingfors. V. Grönholm, Helsingfors. Sigmund Hagen, Oslo. + K. K. K. Lundsgaard, København. Ejler Holm, København. Ingolf Schiøtz, Oslo. Redigenda curavit: + K. K. K. Lundsgaard. Subscription: Dan. Cr. 25.—

**Acta Orthopaedica Scandinavica.** Redactores: V. Bälöw-Hansen, Oslo. G. Frising, Lund. Poul Guildal, København. R. Hertz, Rensnæs, Danmark. Sven Johansson, Göteborg. F. Långenskiöld, Helsingfors. A. J. Palmén, Helsingfors. H. Sundt, Stavern, Norge. Editor: Patrik Haglund, Stockholm. Redigenda curavit: P. G. K. Bentzon, København. Frederiksberg Allé 28. Subscription: Dan. Cr. 25.—

**Acta Pathologica et Microbiologica Scandinavica.** Redactores: Arent de Besche, Oslo. J. Forssmann, Lund. Francis Harbitz, Oslo. E. Sjövall, Lund. Osv. Streng, Helsingfors. Oluf Thomsen, København. Axel Wallgren, Helsingfors. Redigenda curavit: Oluf Thomsen. Juliane Mariesvej 22. Subscription Dan. Cr. 25.—

**Acta Psychiatrica et Neurologica.** Redactores: B. Brouwer, Amsterdam. Viggo Christiansen, København. Harald Fabritius, Helsingfors. Bror Gadelius, Stockholm. Jarl Hagelstam, Helsingfors. Henry Marcus, Stockholm. G. H. Monrad-Krohn, Oslo. H. Sjöhring, Lund. Gotth. Söderbergh, Göteborg. Ragnar Vogt, Oslo. Aug. Wimmer, København. Cornelius Winkler, Utrecht. Redigenda curavit: Knud H. Krabbe, København. Østerbrogade 21. Subscription: Dan. Cr. 25.—

**Acta Tuberculosis Scandinavica.** Redactores: S. Bang, København. Axel von Bonsdorff, Nummela (Finland). Francis Harbitz, Oslo. H. C. Jacobæus, Stockholm. Sig. Magnússon, Reykjavík. H. Møllgaard, København. Gustaf Neander, Stockholm. Richard Sievers, Helsingfors. A. Tillisch, Vardaaen (Norge). Redigenda curavit: S. Bang, Stockholmsgade 37. Subscription: Dan. Cr. 25.—

Subscriptions and advertisements for these Acta should be forwarded under the names of the respective Acta, address: Levin & Munksgaard, Nørregade, Copenhagen. Manuscripts to be forwarded to the redigenda curavit.

## INDEX ACTORUM.

	Pag.
ARVID WALLGREN: On the Iron Content in Milk . . . . .	153
—: The Iron Content in some Animal and Vegetable Foods commonly used in Children's diet . . . . .	170
S. I. SCHAFERSTEIN: Prophylaktische und therapeutische Wirksam- keit verschiedener Präparate aus bestrahltem Ergosterin (Vi- gantol, Radiostol und Präformin) . . . . .	186
C. W. HERLITZ, I. JUNDELL und F. WAHLGREN: Weitere Unter- suchungen über die Wirkung einiger Sterine und des ultra- violetten Lichtes auf weisse Mäuse . . . . .	221
CAI HOLTEN: The Dependence of the Normal Kidney Function on the Size of the Body . . . . .	251
HJ. SÖDERSTRÖM: Die Senkungsreaktion bei Typhus abdominalis und Paratyphus B. . . . .	268
CORNELIA DE LANGE: Beiträge zur Neurologie des ersten Lebens- jahres. (I. Akuter zerebraler Tremor. II. Poliomyelitis acuta anterior totalis) . . . . .	276
NILS MALMBERG: A Sporadic Case of Dysostosis Cleidocranialis .	291
NILS FAXÉN: Un cas de rachitisme rénal . . . . .	302
NILS MALMBERG: Ergänzende Mitteilung zur Arbeit »Die Tuber- kulinpflasterprobe etc.» in Vol. X dieser Zeitschrift . . . .	316
GRETA MUHL: The proceedings of the Pediatric Association of the South of Sweden . . . . .	318
Zehnter Internationaler Kongress für Psychologie, Kopenhagen, 1932. Erste Mitteilung . . . . .	334

